

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(B4)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
25 septembre 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/078403 A2(51) Classification internationale des brevets :
C07D 231/S6, 401/04, 405/04, 409/04, C07C 7/08,
A61K 31/416, A61P 25/02, 35/00, 37/00(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierrick; AVENTIS
PHARMA S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond
Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00752(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 7 mars 2003 (07.03.2003)

(84) États désignés (régional) : brevet ARIGO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt : français

Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera publiée
dès réception de ce rapport

(26) Langue de publication : français

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs ; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUTRUC-ROSET, Gilles [FR/FR]; 21, avenue du

Docteur Arnold Netter, F-75012 Paris (FR). LESUISSE, Dominique [FR/FR]; 11, rue des Fédérés, F-93100
Montreuil (FR). ROONEY, Thomas [GB/FR]; 2, place du Champ des Cordes, F-91400 Orsay (FR). HALLEY, Franck [FR/FR]; 26, rue de la Borne du Diable, F-92310
Sèvres (FR).(54) Title: AMINOINDAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF INTERMEDIATES OF
SAID METHOD AS MEDICAMENTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME(54) Titre : DERIVES D'AMINODIAZOLES, PROCEDE DE PREPARATION ET INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE A
TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

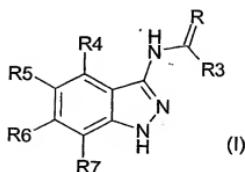
(57) Abstract: The invention relates to novel indazole derivatives having general formula (I): wherein R is O, S or NH; R3 is an alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylkyl, aryl, heterocycle, cycloalkyl, alkenyl, etc. radical; said radicals being optionally substituted with 1 or more substituents; R4, R5, R6 and R7 are selected independently from the following radicals: hydrogen, halogen, CN, NO2, NH3, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NH(C(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO2R8, NHSO2R8, SO2NR8R9, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkyl, alkoxy, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylkyl, heterocycle, cycloalkyle, alkenyl, etc.; said radicals being optionally substituted with 1 or more substituents:

(57) Abrégé : La présente invention concerne les nouveaux dérivés d'indazole de formule générale (I): dans laquelle: R est soit O, S ou NH; R3 est un radical alkyle, aryle, aralkyle, hétéroaryle, hétéroarylkyl, aryle, hétérocycle, cycloalkyle, alkenyle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants; R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO2, NH3, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NH(C(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO2R8, NHSO2R8, SO2NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle, alkoxy, aryle, aralkyle, hétéroaryle, hétéroarylkyl, hétérocycle, cycloalkyle, alkenyle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants.

WO 03/078403 A2

Dérivés d'aminooindazoles, procédé de préparation et intermédiaires de ce
procédé à titre de médicaments et compositions pharmaceutiques les
renfermant.

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'aminooindazoles de
5 formule (I):



ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteur de kinase.

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés d'aminooindazoles de formule (I) et
leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions
10 pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une
activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies
neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence
frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents
cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies
15 périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II,
l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le
syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer,
les compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés d'aminooindazoles
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux
20 d'aminooindazoles et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne des dérivés d'aminooindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

- 5 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, 10 NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

- 15 R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, 20 NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- 25 R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chlorobenzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne des dérivés d'aminooindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant
hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉,
NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈,
NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
5 (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-
6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyle
radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis
parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀,
10 NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀,
S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle,
héteroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle,
aryle, alkényle, alkynyle, héteroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par
1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN,
15 NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy ;

à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-
nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-
nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-
20 benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(2-
(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-
chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-
(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-
(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-
25 indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-
trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-
1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-
thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-
chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-

3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Et de manière préférée, la présente invention concerne des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est O

R4 et R7 sont H

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-

- 10 6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, 15 trifluorométhoxy ;

R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-

- 20 6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -25 SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkyneyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par

1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

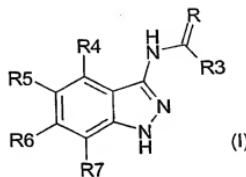
5 à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-

10 (1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-

15 thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide ;

20 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'aminoundazole de formule générale (I) dans laquelle :



R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryl fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN,

- 5 NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux

- 10 suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 15 R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryl étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 20 leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicament.
- 25 Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH,

5 OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

10 R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 15 (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, 20 hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle,

25 trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicament.

Et de manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est O

R4 et R7 sont H

- 5 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-
- 10 10-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

- R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8,
- 15 15 NSO₂R8, SO₂NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10,
- 20 20 C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicament.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyle(1-6C) 5 contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkényles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphtyle ou indényle et peuvent être 10 substitué par un ou plusieurs halogènes ; les radicaux hétéroaryles contiennent 3 à 10 chaïnons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyte, thiényle, pyrrolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle ; le radical halogène est soit, chlore, iodé, fluor, brome ; les radicaux polycycloalkyles sont choisis parmi 15 adamantyle, quinuclidinyle, bormanyle, norbornanyle, bornenyle, norbornenyle ; les radicaux hétéroaryles fusionnés à un cycloalkyle (1-10C) sont choisi parmi indanyl, 1,2,3,4-isochromanyle, chromanyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle ; les radicaux hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis 20 parmi oxygène, soufre, azote et représentent en particulier piperidinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, isothiazolidinyle, thiazolidinyle, isoxazolidinyle, oxazolidinyle, piperazinyle.

Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme d'isomères, de racémique, d'énantiomères et de diastéréoisomères; ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs 25 mélanges.

Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés suivants:

Acide (2Z)-4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténioïque

- Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle
(2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle
Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque
- 5 Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
Acide (2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque
- 10 10 (2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
(2Z) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate
4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide
- 15 15 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide
(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
(2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
(2Z) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- 20 20 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popanamide

- (2E) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
(2Z) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle
(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
5 (2Z) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide
N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide
10 N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide
15 N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
20 N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- N-[6-(4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide
- N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(3-thiophenyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide
- 5 N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide
- N-[5-[[3-(fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide
- N-[6-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-ethylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 10 N-[6-(4-ethenylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(phenylmethyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-aminophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(1-morpholino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 15 N-[6-[(4-phenylethynyl)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(2-propenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[5-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-bromo-5-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-chloro-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 20 N-[6-chloro-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-(phenylamino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-5-(2-phenylethenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylcarbonyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

5 N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-[3-(dimethylamino)-propynyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-thiophenecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridineacetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridinecarboxamide

10 N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenacetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-chloro-acetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholineacétamide

15 N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperazineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-[(2-méthoxyéthyl)amino]-cyclohexanecarboxamide

4-amino-N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperidinecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholinylcarboxamide

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères,
tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

et plus particulièrement les composés suivants :

- Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle
Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque
- 5 Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque
(2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate
- 10 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide
(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- 15 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popanamide
(2E) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle
(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide
- 20 N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

5 N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[{(6-furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl}-butanamide

N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

15 N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide

N-[[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(3-thienyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide

20 N-[5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide

- N-[6-(2-phényléthyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:
N-[6-(4-méthoxyphényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(4-méthylthiophényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
5 N-[6-(4-trifluorométhoxyphényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(1-propényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide
N-[6-(4-fluorophényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényle]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
10 10 N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényle]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
N-[6-(4-méthylphényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(3,5-dichlorophényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide
15 15 N-[6-(4-chlorophényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide, trifluoroacétate
N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide
N-[6-(4-éthylphényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
20 20 N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide :
N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophene carboxamide :
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide :
4-Chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :
25 25 N-(5-phényle-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

- N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :
N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
5 N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
10 N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide :
N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
N-[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :
15 N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide
20 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide
2-[phénylméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-azepine-1-acétamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide
N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-acétamide
25 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide, trifluoroacétate

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide

- 5 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide, trifluoroacétate tris

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide,

N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 10 N-[5-phényl-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 15 N-[6-chloro-5-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 20 N-[5-(3-furanyl)-6-[4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 25 N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

5 N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 N-[7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(5-bromo-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

15 N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

20 leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit

R est soit O, S ou NH

- R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryl fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkylc, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, aryle, hétéroaryl, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;
- R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivants hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryl, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryl, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryl étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminoindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, 5 SR8, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-S(O)R8, O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

- 10 R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 15 (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, 20 hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 25 R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et de manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation des dérivés d'aminooindazoles de formule (I) dans laquelle :

R est O

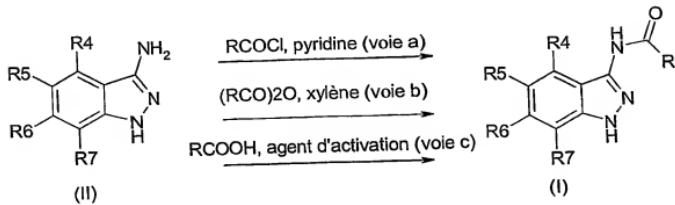
R4 et R7 sont H

- 5 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryl, hétéroaryl(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-
- 10 O-R₈, aryle, hétéroaryl, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;
- R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈,
- 15 NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryl, hétéroaryl(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀,
- 20 C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryl, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkyne, hétéroaryl étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, mélanges, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyles et alkyle(1-6C) contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkényles contiennent 1 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkynyles contiennent 1 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphtyle ou indényle et peuvent être substitué par un ou plusieurs halogènes ; les radicaux hétéroaryles 5 contiennent 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyle, thiényle, pyrrolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle ; le radical halogène 10 est soit, chlore, iodé, fluor, bromé ; les radicaux polycycloalkyles sont choisis parmi adamantyle, quinuclidinyle, bornanyle, norbornanyle, bornenyle, norbornenyle ; les radicaux hétéroaryles fusionnés à un cycloalkyle (1-10C) sont choisi parmi indanyle, 15 isochromanyle, chromanyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle ; les radicaux hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis tétrahydroquinolyle ; les radicaux hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis 20 parmi oxygène, soufre, azote et représentent en particulier piperidinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, isothiazolidinyle, thiazolidinyle, isoxazolidinyle, oxazolidinyle, piperazinyle.

Les dérivés de formule (I) pour lesquels R=O peuvent être obtenus par acylation des dérivés 3-amino correspondants, soit à l'aide d'un chlorure d'acide, d'un anhydride ou bien par réaction d'un acide en présence d'un agent d'activation.

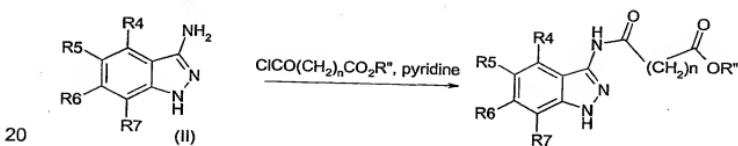


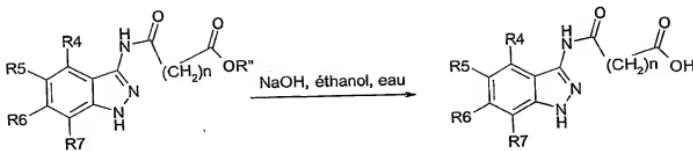
Par la voie (a) la réaction s'effectue en présence d'une base comme la pyridine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ; la réaction peut débuter à 0°C et lorsque l'addition du chlorure d'acide est terminée on laisse agiter à la température ambiante (G. DAIDONE, *Heterocycles*, **43**, (11), 2385-96, (1996) ou on chauffe si nécessaire.

- 5 Par la voie (b) la réaction peut s'effectuer au reflux d'un solvant inerte tel le xylène ou le tétrahydrofurane (F. ALBERICIO, *Synth. Commun.*, **31**, (2), 225-32, (2001)) ou le dichlorométhane, (G. PROCTER, *Tetrahedron*, **51**, (47), 12837-842, (1995)) ou dans l'anhydride lui-même.

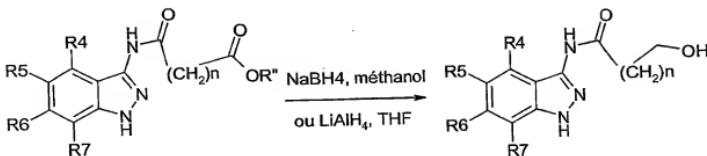
- 10 Par la voie (c) la réaction s'effectue en présence d'un agent d'activation type carbodiimide seul (DCC, EDAC) (M. C. DESAI, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7685, (1993)) où en présence d'hydroxybenzotriazole et de diméthylaminopyridine (J. P. GAMET, *Tetrahedron*, **40**, 1995, (1984), K. BARLOS, *J. Org. Chem.*, **50**, 696, (1985)) ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY, *Principles of Peptide Synthesis* ; Springer-Verlag, New York, NY, pages 9-58, (1984)) ou de formation de la liaison amide.
- 15

Lorsque pour (I) R3 comporte sur le carbone terminal un acide, ce dernier peut-être obtenu par condensation d'un anhydride cyclique tel l'anhydride maléique, succinique, phthalique, ou par condensation d'un chlorure d'acide ester puis saponification de ce dernier, selon le schéma suivant :





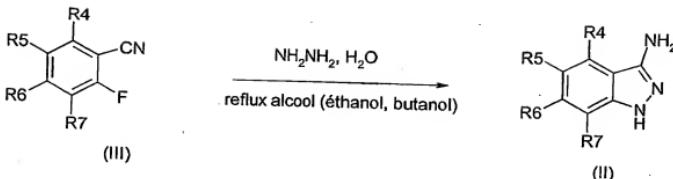
La fonction ester peut être réduite par les méthodes connues de l'homme de métier tel le tétrahydroborate de sodium dans le méthanol ou l'hydrure de lithium aluminium 5 dans le dioxane ou le THF pour donner l'alcool correspondant selon le schéma suivant:



Pour les dérivés de formule (I) et pour lesquels R=S, ces derniers sont obtenus par 10 thionation des dérivés oxo correspondants à l'aide du réactif de Lawesson (R. OLSSON, Tetrahedron Lett., 41,(41), 7947-50, (2000)) ou par traitement à l'aide du pentasulfure de phosphore dans la pyridine ou le toluène (J. VOSS, Justus Liebig Ann. Chem., 716, 209, (1968) ; O. TSUGE, Chem. Lett., 1369, (1980)).

Les dérivés de formule (I) pour lesquels R=NH peuvent être obtenus par réaction des 15 3-amino 1H-indazoles avec un nitrile ou avec un sel de Merweein (S. PATAI, The Chemistry of amidines and imidates, J. Wiley and Sons, (1975), page 283).

Les 3-amino 1H-indazoles de formule (II) peuvent être obtenus par réaction d'un 2-fluorobenzonitrile avec de l'hydrazine, hydrate ou chlorhydrate au reflux de 2 à 18 heures dans un alcool type éthanol ou n-butanol selon (R.F. KALTENBACH, Bioorg. 20 Med. Chem. Lett., 9,(15), 2259-62, (1999)):

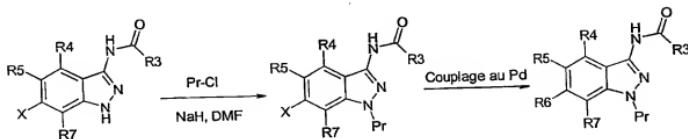


Pour les composés pour lesquels R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; peuvent être obtenus par des réactions mettant en jeu la chimie du palladium : Suzuki, (A. SUZUKI, Pure Appl. Chem. 63, 419-22, (1991), Stille (J. . STILLE, Angew. Chem. Int. Ed. 25, 508-24, (1986), Heck, (R. F. HECK, Org. React. 27, 345-90, (1982), Sonogashira, (K. SONOGASHIRA, Synthesis 777, (1977), Buckwald (S.L. BUCKWALD, Acc. Chem.Re., 31, 805, (1998) à partir des dérivés halogénés correspondants.

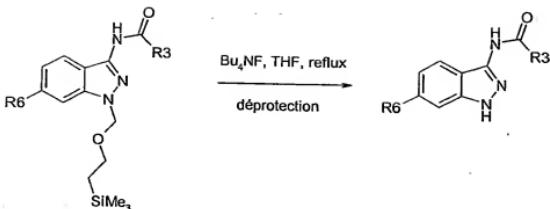
Pour cela il est nécessaire de protéger les fonctions réactives. Ainsi, les fonctions OH, SH, COOH, NH₂ doivent être protégées avant de faire le couplage. Les groupements protecteurs sont introduits selon toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment celles décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Il est préférable de protéger l'azote en position 1 par des groupements tels que le *tert*-butoxycarbonyle ou des dérivés siliciés. On choisira de préférence un groupement silylé *tert*-butyldiméthylsilyle, triisopropylsilyle qui peuvent être éliminés par les anions

fluorure ou avec l'acide acétique et plus particulièrement un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle clivable par le fluorure de tetrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, le dioxane. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)).

- 5 Les dérivés protégés en 1 par triméthylsilyléthoxyméthyle sont obtenus en faisant réagir le composés de départ avec le chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle en présence d'hydrure de sodium dans un solvant tel que le diméthylformamide à température ambiante (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986) ; M. P. EDWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986))
- 10 De même, la fonction azote 1-NH de l' indazole sera protégée par des groupements tels tosyle, carbamate, benzyle ou dérivés silylés. Par exemple dans le cas où l'on voudrait pratiquer un couplage au palladium sur un dérivé halogéné en position 6, il faudra protéger l'azote en position 1 comme montré ci-dessous (X = Cl, Br, I) :

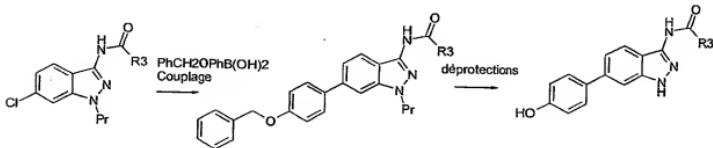


- 15 La déprotection s'effectue selon des méthodes connues par l'homme du métier et décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Par exemple, si le groupement protecteur en position 1 est un triméthylsilyléthoxyméthyle il pourra être déprotégé par réaction avec le fluorure de tetrabutylammonium comme montré ci-dessous:



Lorsque l'un des groupements R4, R5, R6 ou R7 engagé pour le couplage utilisant la chimie du palladium contient lui-même une fonction réactive telle hydroxyle, amine, thiol, acide ou de manière générale renferme un hétéroatome, il est nécessaire de

- 5 protéger ces dernières également avant d'effectuer le couplage au palladium. Ainsi par exemple une fonction phénol sera introduite sous la forme protégée (O-benzyle par exemple) à partir du dérivé chloré et l'azote en 1 étant protégé comme explicité auparavant :

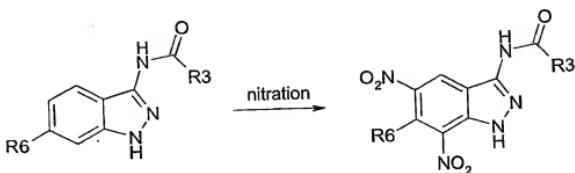


10

Le groupement benzyle sera ensuite éliminé par exemple par traitement à l'iodeur de triméthylsilyle au reflux dans l'acétonitrile. La protection pourra également être réalisé par un groupement triméthylsilyléthoxyméthyle clivable par le fluorure de tétrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, le

- 15 dioxane. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986); B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)).

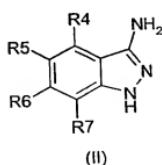
Certains dérivés peuvent subir des réactions de substitution électrophile, nitration, halogénéation, acylation Friedel et Crafts.



Par exemple la nitration des dérivés substitués en 6 (telle que décrite ci-dessus) peut être faite par des méthodes bien connues tel que l'acide nitrique dans l'acide acétique ou le tetrafluoroborate de nitronium dans des solvants tel l'acétonitrile, (J. L.

- 5 DUFFY, J. Org. Chem., 56, 3006-09, (1991)). Bien entendu la fonction nitro peut être
réduite par l'hydrogène en présence de palladium (B. BARAGATTI, Eur. J. Med,
35,(10), 949-55, (2000)), ou avec le chlorure stanneux en présence d'acide
chlorhydrique, (R. P. DIXON, Org. Prep. Proced. Int., 32, (6), 573-77, (2000)), avec
le sulfate ferreux en présence d'ammoniaque (S. CASTELLANO, J. Heterocycl.
10 Chem., 37, (6), 1539-42, (2000)). La fonction amine ainsi libérée peut être acylée ou
subir une diazotation pour conduire à des réaction de Sandmeyer-Gatterman
(substitution par Cl, Br, I, CN, RS, OH,) (H.H. HODGSON, Chem. Rev., 40, 251-77,
(1947) ; T. SUGAYA, Synthesis, 73-76, (1994) ; les dérivés diazonium (N. SUZUKI,
15 J. Chem. Soc. Perkin Tr., 645, (1987)) ou les dérivés halogénés obtenus pouvant à
nouveau donner lieu, comme précédemment, à des réactions mettant en jeu la chimie du
palladium.

Les composés de formule (II) de 3-amino-indazole dans laquelle :



- R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈,

- NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantlyle, 5 polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 10 R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 15 leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères sont utiles comme intermédiaire pour la préparation de dérivés de formule générale (I).
- Les composés de formule générale (II) ou leur sel pharmaceutiquement acceptable peuvent également être utilisés pour préparer un médicament et des compositions 20 pharmaceutiques pour les mêmes indications queles composés de formule (I).
- On peut citer parmi les composés de formule (II) les produits suivant :
- 3-amino-5-bromo-1H-indazole
- 3-amino-6-bromo-1H-indazole
- 3-amino-5-méthyl-1H-indazole.
- 25 3-amino-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole
- 3-amino-5-(trifluorométhyl)-1H-indazole

- 3-amino-4-chloro-1H-indazole
- 3-amino-5-nitro-1H-indazole
- 3-amino-6-(3-pyridinyl)-1H-indazole
- 3-amino-4-iodo-1H-indazole
- 5 3-amino-6-phenyl-1H-indazole
- 3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazole
- 3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazole
- 3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazole
- 3-amino-6-(furan-3-yl)-1H-indazole
- 10 3-amino-6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(3-thienyl)-1H-indazole
- 3-amino-5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazole
- 15 3-amino-6-(2-phényléthyl)-1H-indazole
- 3-amino-6,7-difluoro-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazole
- 20 3-amino-(6-(1-propényl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-fluorophényl)-1H-indazole

- 3-amino-6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazole
3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazole
3-amino-6-(4-méthylphényl)-1H-indazole
3-amino-6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazole
5 3-amino-6-(4-chlorophényl)-1H-indazole
3-amino-6-(4-éthylphényl)-1H-indazole
3-amino-6-(4-pyridinyl)-1H-indazole
3-amino-5-amino-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-chloro-1H-indazole
10 3-amino-5-phényle-6-chloro-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-6-(4-nitrophényl)-1H-indazole
3-amino-6-(2-chlorophényl)-1H-indazole
15 3-amino-6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazole
3-amino-6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazole
20 3-amino-6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5,6-dibromo-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-fluorophényl)-1H-indazole
3-amino-6-(4-aminophényl)-1H-indazole
3-amino-6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazole
25 3-amino-6-chloro-1H-indazole

- 3-amino-5,6-diphényl-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1H-indazole
3-amino-5-phényl-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
5 3-amino-5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5,6-bis[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazole
10 3-amino-5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-(3-furanyl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-(3-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
15 3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-(2-furanyl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazole
20 3-amino-5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazole
3-amino-6-(4-cyanophényl)-1H-indazole
3-amino-6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazole
3-amino-6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazole
3-amino-6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indazole
25 3-amino-6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazole

- 3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phénylethyl)amino]-1H-indazole
3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazole
3-amino-7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazole
3-amino-5-bromo-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazole
5 3-amino-7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole
3-amino-6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole
3-amino-6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazole
- Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.
- 10 Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.
- 15 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanedisulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxyphthalate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluenesulfonate.
- 20 Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de kinase et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.
- 25 Leurs activités ont été déterminées en mesurant l'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau dans les coupes de cortex de rat adulte.

- Les coupes de cortex d'une épaisseur de 300µm sont préparées à partir de rats mâles OFA (Iffa-Credo) âgés de 8-10 semaines, sacrifiés par décapitation. Elles sont incubées dans 5 ml de milieu DMEM contenant du pyruvate et du glucose 4.5 g/l à 37°C pendant 40 min. Les coupes sont ensuite lavées 2 fois avec le milieu, distribuées 5 dans des microtubes (50µl dans 500µl de milieu avec ou sans composés à tester), et incubées à 37°C sous agitation. Deux heures plus tard, l'expérience est arrêtée par centrifugation. Les coupes sont lysées, sonifiées et centrifugées à 18300g, 15 min à 4°C. La concentration en protéines du surnageant est déterminée par un dosage commercial (BCA Protein Assay , Pierce) basé sur la méthode de Lowry.
- 10 Les échantillons, dénaturés au préalable 10 min à 70°C, sont séparés sur gel vertical 4-12% Bis-Tris en présence de tampon MOPS-SDS et électrotransférés sur membrane de nitrocellulose. L'immunomarquage est réalisé par l'anticorps monoclonal AD2 qui reconnaît spécifiquement les épitopes phosphorylés Ser396/404 de la protéine tau. Les protéines immunoréactives sont visualisées par addition d'un deuxième anticorps 15 dirigé contre les IgG de souris et couplé à la peroxydase et d'un substrat chimioluminescent. Les autoradiogrammes obtenus sont enfin quantifiés à l'aide du logiciel 'GeneTools' de Syngene (GeneGnome, Ozyme) pour déterminer une CI50. Les composés de formule (I) présentent une activité très intéressante et en particulier certains composés ont une CI50 inférieure à 100 µM.
- 20 Les exemples suivants illustrent l'invention de manière non limitative.

EXEMPLE 1

Acide (2Z)-4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 30 cm³ d'ortho-xylène, on ajoute 585 mg d'anhydride maléique préalablement broyé. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux à 145°C pendant 10 minutes puis refroidit avec un bain d'eau. L'insoluble est filtré et lavé successivement par 2 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle puis avec 2 fois 25

cm^3 d'éther diisopropylique. Le solide est ensuite séché sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour donner 1g d'acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque (forme Z) sous forme de cristaux jaunes fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 6,38 (d, $J = 12$ Hz : 1H) ; 5 6,60 (d, $J = 12$ Hz : 1H) ; 7,13 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d, $J = 1,5$ Hz : 1H) ; 7,94 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,99 (s large : 1H) ; de 12,60 à 13,40 (mf étalé : 1H) ; 12,92 (mf : 1H).

EXEMPLE 2

(2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

10 A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 865 mg de fumarate monoéthylique. On introduit ensuite 1.4g de chlorhydrate de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide et on agite pendant 30 minutes vers 20°C. On lave avec 50 cm^3 d'eau distillée puis avec 50 cm^3 de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient 2g d'une masse gommeuse couleur brique que l'on purifie par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm^3 . Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 900 mg de 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle , (forme E), fondant à 220°C.

25 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 2,50 à 2,75 (mt : 4H) ; 7,07 (dd, $J = 8,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz : 1H) ; 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 11,50 (s large : 1H) ; 12,19 (mf étalé : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 3

Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

A 500 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 30 cm³ d'ortho-xylène on ajoute 300 mg d'anhydride succinique. On porte le milieu réactionnel au reflux vers 145°C pendant 16 heures puis on stoppe le chauffage et on laisse refroidir jusqu'à 5 température ambiante vers 20°C. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur verre fritté ; le solide est repris par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et par 30 cm³ d'une solution à 10% d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée selon les conditions déjà décrites. Les cristaux blancs ainsi obtenus sont agités avec 30 cm³ d'une solution à 10 % 10 d'hydrogénocarbonate de sodium pendant 20 minutes . Un léger insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est acidifié par de l'acide chlorhydrique 12N ; le précipité apparu est lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau distillée, par une fois 5 cm³ d'acétone et par 2 fois 10 cm³ d'éther diisopropylique. Le solide est ensuite séché sous pression réduite 15 vers 40°C puis purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées selon les conditions décrites précédemment. Le produit obtenu est repris par 10 cm³ 20 d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté et rincé avec 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle puis avec 20 cm³ d'éther diéthylique. On sèche sous pression réduite pendant une nuit (90 Pa ; 40°C) et on obtient ainsi 110 mg d'acide d'acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : de 2,50 à 2,75 (mt : 25 4H) ; 7,07 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 11,50 (s large : 1H) ; 12,19 (mf étalé : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 4Acide (2Z)-4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)aminol]-4-oxo-2-buténoïque

A 500 mg de 5-bromo-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081, dans 20 cm³ de toluène, on ajoute 350 mg d'anhydride maléique. Le milieu est porté au reflux vers 110°C pendant 1 heure. On arrête ensuite le chauffage et on agite vers 19 °C pendant 12 heures. Le précipité apparu est filtré sur verre fritté 5 et rincé avec 20 cm³ d'éther diisopropylique, 2 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 cm³ de dichlorométhane. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C) 448 mg d'acide 4-[5-bromo-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-2-buténoïque, forme Z, sous forme de solide jaune fondant à 172°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 6,38 (d, J = 12 Hz : 1H) ; 10 6,62 (d, J = 12 Hz : 1H) ; 7,49 (mt : 2H) ; 8,15 (s large : 1H) ; 10,95 (s large : 1H) ; de 12,70 à 13,30 (mf étalé : 1H) ; 12,98 (mf : 1H).

EXEMPLE 5

Acide (2E) 4-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-2-buténoïque

A 280 mg de (2E) 4-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle, 15 décrit à l'exemple 2, dans 25 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,95 cm³ de soude 1N. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 50°C pendant 2 heures puis on ajoute encore 1 équivalent de soude 1N. On maintient la température à 50°C 30 minutes de plus et on arrête le chauffage. Vers 20°C, le milieu est neutralisé avec de l'acide chlorhydrique 1N puis concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le solide ainsi 20 obtenu est repris par 25 cm³ de tétrahydrofurane, par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. On filtre et on évapore dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est repris par 10 cm³ d'acétate d'éthyle, on filtre l'insoluble puis on rince avec 5 cm³ d'acétate 25 d'éthyle et avec 10 cm³ d'éther diéthylique et on séche sous pression réduite (90 Pa ; 50°C). On obtient 155 mg d'acide 4-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-2-buténoïque (forme E) sous forme d'un solide jaune clair fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 6,75 (d, J = 15,5 Hz : 1H) ; 7,11 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,27 (d, J = 15,5 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz :

1H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 11,13 (s large : 1H) ; de 12,40 à 13,10 (mf étalé : 1H) ; 12,94 (mf : 1H).

EXEMPLE 6

Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

- 5 A 500 mg de 5-bromo-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081, dans 20 cm³ de toluène, on ajoute 354 mg d'anhydride succinique. Le milieu réactionnel est porté au reflux vers 110°C pendant 13 heures. Le précipité est filtré puis rincé avec 10 cm³ d'éther diisopropylique et 10 cm³ de dichlorométhane. Le produit est repris par 20 cm³ de solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate
- 10 10 de sodium et on acidifie avec de l'acide chlohydrique 5N jusqu'à pH 9/10. On filtre le précipité formé et rince avec 20 cm³ d'eau distillée puis on reprend le solide par 20 cm³ d'acétone. On évapore à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et on obtient après séchage (90 Pa ; 45°C) 270 mg d'acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque sous forme d'un solide blanc fondant vers 173°C.
- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : de 2,50 à 2,75 (mt : 4H) ; 7,45 (s large : 2H) ; 8,02 (s large : 1H) ; 10,55 (mf : 1H) ; 12,83 (mf : 1H).

EXEMPLE 7

(2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

- A 50 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dissout dans 5 cm³ de pyridine et refroidit vers 6°C on additionne 0.67 cm³ de chlorure de crotonyle distillé. On agite 10 minutes puis on laisse remonter la température vers 19 °C pendant 22 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) puis le résidu est repris par 50 cm³ de tétrahydrofurane et par 25 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'eau distillée puis avec 50 cm³ de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre sur verre fritté puis évapore dans les conditions précédemment décrites. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de

50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées dans les conditions déjà décrites. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 100 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide, forme E, sous forme d'un solide blanc fondant à 226 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,90 (d large, J = 7 Hz : 3H) ; 6,27 (dd, J = 15 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,88 (dq, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 8

6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazole-3-amine

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 30 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 1.3 g de ditertiobutyle-dicarbonate et 10 mg de diméthylaminopyridine. On agite 17 heures vers 19°C. Le milieu réactionnel est évaporé à sec selon les conditions déjà décrites, puis le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduites (2 kPa, 50 °C). On obtient après séchage (90 Pa; 45°C), 1.2 g 6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazole-3-amine, produit sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,61 (s : 9H) ; 6,43 (s large : 2H) ; 7,36 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,97 (s large : 1H).

N-(6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide

A 1 g de 6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazole-3-amine précédemment décrit , dans 40 cm³ de dichlorométhane et 1.05 cm³ de triéthylamine, on ajoute 0.45 cm³ de chlorure de crotonyle préalablement distillé. On laisse agiter vers 19°C pendant 16 heures. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite (20 kPa ; 40°C) . Le résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50 cm³ d'eau distillée. On lave ensuite la phase organique avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore dans les conditions déjà décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur gel de silice (granulométrie 40/60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C) 120 mg de N-(6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide sous forme d'un solide jaune .

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,66 (s : 9H) ; 3,28 (d large , J = 7,5 Hz : 2H) ; 5,20 (dd, J = 10,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 5,26 (dd, J = 17 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,05 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 11,09 (mf : 1H).

20 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate

À 240 mg de N-(6-chloro-1-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide précédemment décrit, on ajoute 10 cm³ de dioxane chlorhydraté 4N. On agite vers 19°C pendant 17 heures. Le produit cristallisé est filtré sur verre fritté , rincé par 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle et par 2 fois 5 cm³ d'éther diéthylique puis séché sous pression réduite (90 Pa ; 40°C). On obtient ainsi 125 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide sous forme de chlorhydrate et fondant à 150°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 3,22 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 5,17 (d large , J = 10,5 Hz : 1H) ; 5,23 (d large, J = 18 Hz : 1H) ; de 5,30 à 6,80 (mf

étalé : 2H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 7,07 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,50 (s large : 1H).

EXEMPLE 9

4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle

- 5 A 3,5g de 4-chloro-4-oxo-butanoate de méthyle, dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 4g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 40 cm³ de pyridine à 5 °C. On laisse revenir à 19°C pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est évaporé dans les conditions précédemment décrites. Le résidu est repris par 75 cm³ de tétrahydrofurane et par 75 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 3 fois 50 cm³ d'eau 10 distillée. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre sur verre fritté et évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le produit est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa , sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 6 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 3g de 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle, sous forme de solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : de 2,60 à 2,80 (mt : 4H) ; 3,63 (s : 3H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,52 (mf : 1H) ; 12,77 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 10

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

- A 750 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm³ de pyridine, on ajoute 0.32 cm³ de chlorure d'acétyle préalablement distillé après avoir refroidit le milieu réactionnel vers 3°C. Puis on laisse ensuite revenir le milieu à 19 °C pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50 cm³ d'eau distillée. La

phase organique est relavée avec 50 cm³ d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 700 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, fondant à 240°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,13 (s : 3H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,45 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,10 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 11

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 750 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm³ de pyridine, on ajoute 0.47 cm³ de chlorure de butyryle, après avoir refroidit le milieu réactionnel vers 3°C. Puis on laisse ensuite revenir le milieu à 19 °C pendant 14 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est repris par 50 cm³ d'accétate d'éthyle, par 50 cm³ de tétrahydrofurane et par 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 50 cm³ d'eau distillée et avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40 °C). On obtient après séchage (90 P ; 45°C), 200 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7$ Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,08 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,84 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,39 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,00 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 12

5 6-bromo-1H-indazole-3-amine

A 10 g de 4-bromo-2-fluorobenzonitrile dans 100 cm³ d'éthanol, on additionne 7,3 cm³ d'hydrazine monohydratée. Le milieu est portée au reflux vers 78°C pendant 12 heures. On filtre ensuite le précipité apparu sur verre fritté. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 9,7 g de 6-bromo-1H-indazole-3-amine sous forme d'un solide blanc.

10 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,45 (s large : 2H) ; 7,03 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,43 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,65 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 11,50 (mf : 1H).

(2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

15 A 2 g de 6-bromo-1H-indazole-3-amine préparé précédemment dans 30 cm³ de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 1,07 cm³ de chlorure de crotonyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 12 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2kPa ; 50°C) et on reprend le résidu par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et par 20 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est réextrait avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses sont réunies puis évaporées dans les conditions décrites précédemment . Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 130 mg de N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide (forme E) sous forme d'un solide beige fondant à 232°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, $J = 7$ et 1,5 Hz : 3H) ; 6,27 (dd, $J = 15$ et 1,5 Hz : 1H) ; 6,89 (dq, $J = 15$ et 7 Hz : 1H) ; 7,20 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,68 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,87 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,54 (mf : 1H) ; 12,80 (mf étalé : 1H).

5 EXEMPLE 13

(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

A 560 mg de 5-méthyl-1H-indazole-3-amine préparé comme dans le brevet E.P. 90 9720 dans 30 cm³ de pyridine, on additionne 0,33 cm³ de chlorure de crotonyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 12 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et on reprend le résidu par 25 cm³ de tétrahydrofurane, par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée par 2 fois 25 cm³ d'eau distillée. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur 10 colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et 15 évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 50 mg de N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide (forme E), sous forme 20 d'un solide blanc fondant vers 218°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,90 (d large, $J = 7$ Hz : 3H) ; 2,38 (s : 3H) ; 6,25 (dd, $J = 15$ et 1,5 Hz : 1H) ; 6,86 (dq, $J = 15$ et 7 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,34 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,56 (s large : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,52 (mf : 1H).

25 EXEMPLE 14

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popolanamide

A 750 mg de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm³ de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 0.39 cm³ de chlorure de propionyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 12 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 40 cm³ de tétrahydrofurane, par 40 cm³ 5 d'acétate d'éthyle et par 40 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée par 40 cm³ d'eau distillée et par 40 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le produit obtenu est repris par 50 cm³ d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté puis lavé par 10 fois 10 cm³ d'éther diéthylique. On essore et après séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 15 440 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-popanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 5,66 (s : 2H) ; 7,42 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,50 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,22 (s large : 1H) ; 10,86 (mf : 1H).

EXEMPLE 15

20 (2E) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

A 500 mg de 6-trifluorométhyl-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081, dans 10 cm³ de pyridine, refroidit vers 10°C, et on additionne 0.23 cm³ de chlorure de crotonyle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et 25 on reprend le résidu par 25 cm³ de tétrahydrofurane, par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 25 cm³ d'eau distillée. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (

granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 30 cm³ d'éther diisopropylique, puis filtré sur verre fritté. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 41 mg de N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide (forme E), sous forme d'un solide blanc fondant à 208°C.

5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 3H) ; 6,29 (dd, J = 15 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,91 (dq, J = 15 et 7 Hz : 1H) ; 7,35 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,83 (s large : 1H) ; 8,11 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,65 (mf : 1H) ; 10 de 12,60 à 13,50 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 16

4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle

A 249 mg de 6-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet U.S. 3 133 081 dans 10 cm³ de pyridine, refroidit vers 10°C, on additionne 15 0,23 cm³ de chlorure de crotonglycyle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 0,23 cm³ de chlorure de crotonglycyle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm³ de tétrahydrofurane, par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 2 fois 25 cm³ d'eau 20 distillée. On sèche les phases organiques réunies sur sulfate de magnésium et on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous 25 pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 210 mg de 4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle, sous forme d'un solide blanc fondant à 248°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,21 (t, $J = 7$ Hz : 3H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 4H) ; 4,10 (q, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,35 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,84 (s large : 1H) ; 8,02 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,61 (mf : 1H) ; de 12,60 à 13,60 (mf étalé : 1H).

5 **EXEMPLE 17**

(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

A 500 mg de 5-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé selon le brevet U.S. 3 133 081, dans 15 cm³ de pyridine, on additionne 0,24 cm³ de chlorure de crotonyle. On laisse agiter vers 19°C pendant 12 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm³ de tétrahydrofurane, par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. On relave la phase organique avec 25 cm³ d'eau distillée. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60μm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 63 mg de N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide (forme E), sous forme d'un solide écru fondant vers 242°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,91 (dd, $J = 7$ et 1,5 Hz : 3H) ; 6,30 (dd, $J = 15$ et 1,5 Hz : 1H) ; 6,93 (dq, $J = 15$ et 7 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,66 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,42 (s large : 1H) ; 10,73 (mf : 1H) ; de 12,90 à 13,40 (mf étalé : 1H).

25 **EXEMPLE 18**

N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide

A 500 mg de 5-chloro-1H-indazole-3-amine préparé selon le brevet E.P. 90 972 dans 25 cm³ de pyridine, refroidit vers 5°C, on additionne 0,31 cm³ de chlorure de butyryle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 5 25 cm³ de tétrahydrofurane, par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les 10 fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 100 mg de N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 216°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz ; 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,35 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 15 7,49 (dd, J = 9 et 0,5 Hz : 1H) ; 7,86 (dd, J = 2 et 0,5 Hz : 1H) ; 10,41 (mf : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 19

N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

20 A 1 g de 4-chloro-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet E.P. 90 972 dans 10 cm³ de pyridine, refroidit vers 10°C, on additionne 0,23 cm³ de chlorure de butyryle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 17 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique 25 est lavée avec 2 fois 25 cm³ d'eau distillée et avec 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un

mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient ainsi 80 mg de N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 198°C.

- 5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,35 (t très large, J = 7 Hz : 2H) ; 7,15 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,34 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,49 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 9,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 20

N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 10 A 500 mg de 6-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé comme dans le brevet U.S. 3 133 081 dans 5 cm³ de pyridine, refroidit vers 10°C, on additionne 0.26 cm³ de chlorure de butyryle. On laisse revenir la température vers 19°C pendant 19 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm³ d'acétate d'éthyle et par 15 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 15 cm³ d'eau distillée et avec 15 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange 15 cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 49 mg de N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 200°C.
- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,34 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,82 (s large : 1H) ; 8,04 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,49 (mf : 1H) ; 13,10 (mf étalé : 1H).
- 25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,34 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,82 (s large : 1H) ; 8,04 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,49 (mf : 1H) ; 13,10 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 21**6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine**

A 478 mg d'hydrure de sodium dans 50 cm³ de diméthylformamide anhydre, on additionne une solution de 2 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 20 cm³ de 5 diméthylformamide. On refroidit ensuite vers 3°C pour ajouter 2.12 cm³ de chlorure de [2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle dans 10 cm³ de diméthylformamide. On laisse revenir vers 19°C pendant 45 minutes puis on reprend par 250 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 3 fois 100 cm³ d'eau distillée et par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de 10 magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et 15 évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 2 g de 6-chloro-1-[(2-triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,80 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,48 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,43 (s : 2H) ; 5,68 (s large : 2H) ; 7,01 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,61 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 1H).

20 N-[6-chloro-1-[(2-triméthylsilyléthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-propénamide

A 1 g de 6-chloro-1-[(2-triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazole-3-amine, précédemment décrit, dans 25 cm³ de dichlorométhane et 0.57 cm³ de triéthylamine, on ajoute 0.33 cm³ de chlorure d'acryloyle. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 25 minutes puis on l'évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est repris avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave avec 2 fois 50 cm³ d'eau distillée et avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium , filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression

- d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm^3 . Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (5 90 Pa ; 45°C), 160 mg de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-propénamide sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,54 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,68 (s : 2H) ; 5,84 (dd, J = 10,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,35 (dd, J = 16,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,60 (dd, J = 16,5 et 10,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 9 10 et 2 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 8,00 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,40 (mf : 1H).

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

A 160 mg de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-propénamide précédemment décrit, dans 10 cm^3 d'éthanol, on additionne 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 5N. On chauffe le milieu vers 78°C pendant 30 minutes. On 15 laisse ensuite revenir vers 19°C pour ajouter 6 cm^3 d'hydroxyde de sodium 5N. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et on reprend le résidu par 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, par 25 cm^3 de tétrahydrofurane et par 20 cm^3 20 d'eau distillée. On lave la phase organique avec 50 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche ensuite sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 1.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 7 cm^3 . Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous 25 pression réduite (2 kPa ; 50°C) . Le résidu est repris par 10 cm^3 de dichlorométhane, on filtre l'insoluble sur verre fritté et on lave avec 2 fois 5 cm^3 de dichlorométhane. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 10 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide sous forme d'un solide blanc fondant à 205°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,82 (dd, $J = 10,5$ et 2 Hz : 1H) ; 6,34 (dd, $J = 17$ et 2 Hz : 1H) ; 6,60 (dd, $J = 17$ et 10,5 Hz : 1H) ; 7,10 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,95 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,78 (mf étalé : 1H) ; 12,86 (mf étalé : 1H).

5 **EXEMPLE 22**

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de 5-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé selon le brevet U.S. 3 133 081, dans 15 cm³ de pyridine, on refroidit vers 5°C et on additionne 0.26 cm³ de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 12 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm³ d'acétate d'éthyle et par 15 cm³ d'eau distillée. La phase organique séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 15 cm³ de dichlorométhane, on filtre et on sèche sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour obtenir 390 mg de N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 230 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,43 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,60 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,65 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,34 (s large : 1H) ; 10,60 (s large : 1H) ; 13,06 (s large : 1H).

20 **EXEMPLE 23**

N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de 5-nitro-1H-indazole-3-amine préparé comme décrit dans le brevet SU 742430 dans 25 cm³ de pyridine, on refroidit vers 5°C et on additionne 0.58 cm³ de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 12 heures. On filtre l'insoluble présent puis on évapore le filtrat sous pression réduite (2kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm³ d'acétate d'éthyle et par 15 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre

fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les 5 fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 480 mg de N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,46 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,63 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,18 (dd, J = 9 10 et 2 Hz : 1H) ; 9,05 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,77 (mf : 1H) ; de 13,00 à 13,70 (mf étalé : 1H).

EXAMPLE 24

N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de 6-bromo-1H-indazole-3-amine précédemment décrit dans l'exemple 15 12, dans 15 cm³ de pyridine, on refroidit vers 5°C et on additionne 0.24 cm³ de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 50 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm³ d'acétate d'éthyle et par 15 cm³ d'eau distillée. La phase 20 organique est séchée sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 15 cm³ de dichlorométhane, filtré pour donner après séchage (90 Pa ; 50°C), 356 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 202 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 25 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 7,20 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,68 (s large : 1H) ; 7,78 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 10,40 (mf : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXAMPLE 25

N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 606 mg d'hydrure de sodium à 60%, dans 20 cm³ de diméthylformamide, on additionne 3g de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 11, en solution dans 40 cm³ de diméthylformamide. Après avoir refroidit vers 5°C, on ajoute 2,68cm³ de chlorure de [[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle] dans 10 cm³ de diméthylformamide. On laisse la température revenir vers 21°C et agite pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite (2kPa ; 45 °C). Le résidu est repris par 200 cm³ d'acétate d'éthyle et par 100 cm³ d'eau distillée. On relave avec 2 fois 100 cm³ d'eau distillée et avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 3 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (large, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 7,16 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

N-[6-(3-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.5 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 40 cm³ de dioxanne, on additionne 900 mg de diéthyl-3-pyridyl-borane, 1.86 g de fluorure de césum, 18.4 mg d'acétate de palladium et enfin 48 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-

diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 17 heures puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 50 cm³ d'eau distillée et avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure

- 5 de sodium. La phase aqueuse est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des 10 fractions de 25 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 900 mg de N-[6-(3-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,84 (t

- 15 large, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,52 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (dd large, J = 8,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,09 (s large : 1H) ; 8,20 (ddd, J = 8,5 - 2,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,63 (dd, J = 4,5 et 2 Hz : 1H) ; 9,02 (d large, J = 2,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

20 N-[6-(3-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 900 mg de N-[6-(3-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 13,3cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 21 heures. On 25 arrête ensuite le chauffage et on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 2 fois 50 cm³ d'eau distillée et par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre frittée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par

- chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage
- 5 90 Pa ; 50°C), 380 mg de N-[6-(3-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un produit blanc fondant à 205°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,42 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (ddd, J = 8 – 5 et 0,5 Hz : 1H) ; 7,73 (s large : 1H) ; 7,92 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,18 (ddd, J = 8 – 2 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,62 (dd, J = 5 et 2 Hz : 1H) ; 8,98 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXAMPLE 26

4-iodo-1H-indazole-3-amine

- A 2 g de 2-fluoro-6-iodobenzonitrile dans 25 cm³ d'éthanol, on ajoute 1.2 cm³ 15 d'hydrazine monohydratée. On chauffe ensuite le milieu réactionnel au reflux vers 78°C pendant 12 heures. On laisse revenir le milieu vers 20°C puis on additionne 20 78 cm³ d'eau distillée afin de faire précipiter le produit. L'insoluble est filtré sur verre fritté puis rincé avec 20 cm³ d'eau distillée puis repris par 20 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et 20 évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Après séchage (90 Pa ; 50°C), on obtient 1.65 g de 4-iodo-1H-indazole-3-amine, sous forme de solide jaune fondant à 157°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 5,05 (s large : 2H) ; 6,95 (dd, J = 7,5 et 8,5 Hz : 1H) ; 7,30 (dd, J = 8,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,37 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 11,80 (mf : 1H).

N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de 4-iodo-1H-indazole-3-amine décrit précédemment dans 15 cm³ de pyridine, on refroidit vers 5°C et on additionne 0.20 cm³ de chlorure de butyryle. On laisse le milieu réactionnel revenir vers 19 °C pendant 50 heures. On évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 15 cm³ d'acétate d'éthyle, par 15 cm³ de tétrahydrofurane et par 15 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 15 cm³ de dichlorométhane et filtré. On reprend l'insoluble dans 10 cm³ de méthanol, on filtre l'insoluble et on évapore le filtrat sous pression réduite, pour obtenir après séchage (90 Pa ; 50°C), 70 mg de N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide écrú.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 7,09 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,58 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 9,68 (s large : 1H) ; 13,08 (mf : 1H).

15 **EXAMPLE 27**

N-[6-phenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.5 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30cm³ de dioxane, on additionne 497 mg d'acide phénylboronique, 1.24 g de fluorure de césum, 12.35 mg d'acétate de palladium et enfin, 48 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 18 heures puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est rincé par 50 cm³ de tétrahydrofurane et par 50 cm³ d'eau distillée. On reprend par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions contenant le produit

attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 1 g de N-[6-phenyl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,59 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,74 (s : 2H) ; 7,42 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 7,47 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,79 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,93 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,96 (s large : 1H) ; 10,48 (inf : 1H).

10 N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 900 mg de N-[6-phenyl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 14.65 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 16 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 2 fois 75 cm³ d'eau distillée et par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis on filtre sur verre fritté, on lave avec 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle et avec 20 cm³ d'éther diisopropylique. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 420 mg de N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 , δ en ppm) : 0,99 (t large, $J = 7$ Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,37 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,40 (t

large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,51 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (s large : 1H) ; 7,74 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,34 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EXEMPLE 28

N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 5 A 500 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 24, dans 20 cm³ d'acétonitrile, refroidit vers 3°C, on additionne en une seule fois 470 mg de tétrafluoroborate de nitronium. On laisse revenir vers 19°C pendant 14 heures. On ajoute dans le milieu réactionnel, 15 cm³ d'acétate d'éthyle et 15 cm³ d'eau distillée. Le milieu est ensuite évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 10°C) et le résidu est repris par 20 cm³ de dichlorométhane. On filtre l'insoluble et on le lave avec 20 cm³ d'éther diisopropylique. On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 200 mg de N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide ocre fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,45 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 9,05 (s : 1H) ; 11,06 (mf : 1H) ; 14,04 (mf : 1H).

EXEMPLE 29

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 500 mg de N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 24, dans 25 cm³ d'acétonitrile, refroidit vers 3°C, on additionne en une seule fois 235 mg de tétrafluoroborate de nitronium. On maintient vers 3°C pendant 1 heure puis on laisse revenir vers 19°C pendant 14 heures. On ajoute dans le milieu réactionnel, 15 cm³ d'acétate d'éthyle et 15 cm³ d'eau distillée. Le milieu est ensuite évaporé sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 20 cm³ de dichlorométhane. On filtre l'insoluble et on le lave avec 20 cm³ d'éther diisopropylique. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en

éluant par de l'acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 30 mg de N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 248°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,54 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 8,13 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,68 (mf : 1H) ; 13,44 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 30

10 N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

Lors de la purification par chromatographie de l'exemple 29 sous pression d'argon 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes) on recueille des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 10 mg de N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme d'un produit blanc fondant à 259°C.

15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,95 (s : 1H) ; 8,81 (s : 1H) ; 10,80 (mf : 1H) ; de 12,70 à 13,70 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 31

N-[6-(furan-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 457 mg d'acide furanne-3-boronique, 1,24 g de fluorure de césum, 13 mg

d'acétate de palladium et enfin, 31 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 23 heures. On ajoute encore 457 mg d'acide furane-3-boronic, 1.24 g de fluorure de césum, 13 mg d'acétate de palladium et enfin, 31 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino) et on poursuit le reflux pendant 7 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C pendant 16 heures puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est rincé par 50 cm³ de tétrahydrofurane et par 50 cm³ d'eau distillée. On reprend par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 130 mg de N-[6-(furan-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange.

Le spectre de masse a été réalisé en impact électronique (70eV)

EI m/z = 399 M⁺; m/z = 282 C₁₆H₁₃N₃O₂⁺; m/z = 271 C₁₅H₁₃N₃O₂⁺, m/z = 212 C₁₂H₁₀N₃O⁺; m/z = 73 C₃H₉Si⁺

N-[6-(furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 120 mg de N-[6-(furan-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, décrit précédemment, dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 1.95 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 17 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression

réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et 5 évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique. On filtre sur verre fritté pour obtenir après séchage (90 Pa ; 50°C), 35 mg de N-[6-(furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 10 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,06 (s large : 1H) ; 7,34 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,60 (s large : 1H) ; de 7,70 à 7,85 (mt : 2H) ; 8,27 (s large : 1H) ; 10,29 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).

EXAMPLE 32

N-[6-[4-(phenylmethoxy)phenvl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30cm³ de dioxane, on additionne 930 mg d'acide 4-benzyloxyphénylboronique, 1,24 g de fluorure de césum, 13 mg d'acétate de palladium et enfin, 31 mg de biphényl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 5 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C puis on filtre sur verre fritté et 20 on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est rincé par 50 cm³ de tétrahydrofurane et par 50 cm³ d'eau distillée. On reprend par 150 cm³ d'acétate d'éthyle, par 50 cm³ d'eau distillée et par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en 25 chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en

recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient 1.2 g de N-[6-[4-(phenylmethoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange.

- 5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t large, J = 8 Hz : 2H) ; 5,21 (s : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,16 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 4H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,73 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,85 à 7,95 (mt : 2H) ; 10,46 (mf : 1H).

10 N-[6-[4-(phenylmethoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.2 g de N-[6-[4-(phenylmethoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 14 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 17 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 2 fois 2 cm³ d'éther diisopropylique. On filtre sur verre fritté pour obtenir après séchage (90 Pa ; 50°C), 220 mg de N-[6-[4-(phenylmethoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc, fondant à 220°C .

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,00 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,20 (s : 2H) ; 7,15 (d, J = 8,5 Hz :

2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 3H) ; 7,33 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,57 (s large : 1H) ; 7,68 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,83 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,64 (mf : 1H).

EXEMPLE 33

5 N-[6-(4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 200 mg de N-[6-[4-(phénylemoxo)phényle]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 7,5 cm³ d'acétonitrile, on additionne 0,15 cm³ de iodotriméthylsilane puis 5 cm³ de tétrahydrofurane et on chauffe le milieu vers 82°C pendant 2 heures. On ajoute 0,15 cm³ de iodotriméthylsilane et on poursuit le chauffage pendant 17 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec , sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). Le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle, puis on lave avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en sulfate de sodium et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 1,5 cm), en éluant par de l' acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . Le résidu est lavé avec 3 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique. On le filtre sur verre fritté , et on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 100 mg de N-[6-(4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant vers 235 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 6,88 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,29 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (s large : 1H) ; 7,55 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,80 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,56 (s large : 1H) ; 12,29 (mf : 1H).

EXEMPLE 34**N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide**

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 0.69 cm³ de chlorure de benzoyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C
5 pendant 12 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée par 25 cm³ d'eau distillée et par 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le
10 résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Après séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 990 mg
15 de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide, sous forme d'un solide blanc fondant à 188°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 7,13 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,70 (mt : 3H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,10 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 10,88 (mf : 1H) ; 12,95 (mf : 1H).

20 EXEMPLE 35**N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide**

A 1 g de N-[6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on
25 additionne 645 mg d'acide 3,4-difluoro-phénylboronique, 1.24 g de fluorure de césum, 13 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C

pendant 17 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C puis on filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50 cm³ d'eau distillée. On filtre l'insoluble sur verre fritté La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis 5 évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous 10 pression réduite (2 kPa ; 50°C) . On obtient 1.1 g de N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 15 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,28 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,59 (mt : 2H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (s large : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.1 g de N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 14 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis 25 par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en

recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylque. On filtre sur verre fritté et sèche sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour obtenir 340 mg de N-[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,00 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,27 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (mt : 2H) ; 7,76 (s large : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,83 (mf étalé : 1H).

10 **EXEMPLE 36**

N-[6-(3-thiophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxanne, on additionne 522 mg d'acide 3-thiényl-boronique, 1,24 g de fluorure de césum, 13 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 100°C pendant 2 heures. On ajoute 31 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino) et 13 mg d'acétate de palladium et on maintient le reflux pendant 17 heures. On laisse ensuite revenir vers 19°C puis on filtre sur verre fritté et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50 cm³ d'eau distillée. On filtre l'insoluble sur verre fritté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 570 mg de N-[6-(3-thiophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s : 2H) ; 7,55 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,71 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 7,88 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,00 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 8,02 (s large : 1H) ;

5 10,45 (mf : 1H).

N-[6-(3-thiophenyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide

A 570 mg de N-[6-(3-thiophenyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl] butanamide, décrit précédemment, dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 8,2 cm³ de fluorure de térabutylammonium en solution 1M dans le 10 tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est 15 séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 20 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylque. On filtre sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) pour obtenir, après séchage (90 Pa ; 50°C), 260 mg de N-[6-(3-thiophenyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide sous forme d'un solide blanc fondant vers 198°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 25 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,45 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,60 à 7,75 (mt : 2H) ; 7,70 (s large : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,95 (dd, J = 3 et 1,5 Hz : 1H) ; 10,32 (mf : 1H) ; 12,66 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 37

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide

A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, refroidit vers 3°C, on additionne 0,73 cm³ de chlorure de 2-thiopheneacétyle. On laisse le milieu revenir vers 19°C pendant 21 heures et on évapore le milieu réactionnel sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On reprend le résidu par 25 cm³ d'acétate d'éthyle, par 10 cm³ de tétrahydrofurane et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée par 25 cm³ d'eau distillée et par 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On séche sur sulfate de magnésium, on filtre sur verre fritté, rince avec 5 cm³ de diméthylformamide, puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Après séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 210 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 3,99 (s : 2H) ; de 6,95 à 7,10 (mt : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,43 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,76 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 38 :

N-[5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide

Le N-[5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide peut être obtenu à partir 0,45 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 10 cm³ de pyridine et de 0,35 g de chlorure de (3-fluorophenyl)sulfonyle. On obtient ainsi 0,6 g de N-[5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazol-3-yl]-benzamide sous forme de solide blanc fondant à 225°C (Analyse C20 H15 F N4 O3 S , % calculé C : 58,53,

H : 3,68, F : 4,63, N : 13,65, O : 11,69, S : 7,81, % trouvé C : 58,38, H : 3,42, N : 13,56, S : 7,44.

R.M.N. ^1H (300 MHz, (CD3)2SO d6, 8 en ppm) : 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,39 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 7H) ; 7,42 ((s large : 1H) ; 8,07 (d large, J = 5, 7,5 Hz : 2H) ; 10,20 (mf étalé : 1H) ; 10,72 (s large : 1H) ; 12,77 (s large : 1H).

Le N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide peut être obtenu à partir de 0,6 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, de 21 cm³ d'éthanol, de 4,2 g de sulfate ferreux, de 6,6 cm³ d'eau et de 5,1 cm³ d'ammoniaque à 32%. On obtient ainsi 0,4 g de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-benzamide sous forme d'une poudre jaune fondant à 10 116°C.

Le N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 0,6 g de 5-nitro-1H-indazole-3-amine et de 5 cm³ de pyridine refroidie à 0°C est ajouté goutte à goutte 0,39 cm³ de chlorure de benzoyle. Le milieu est ramené à une température voisine de 20°C et maintenu sous agitation pendant 18 heures. Après addition de 20 cm³ d'eau distillée, le milieu est extrait par 20 cm³ et 10 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) comme éluant. On obtient ainsi 0,9 g de N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-benzamide sous forme d'un solide orange fondant à 20 231°C.

EXEMPLE 39

N-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl-

butanamide

25 A une solution de 0,8 cm³ de styrène dans 35 cm³ de dioxane on ajoute à la seringue 27,2 cm³ de 9-borabicyclo[3.3.1]nonane et on chauffe à 75°C pendant 1 heure. A la solution refroidie on ajoute 5,5 cm³ de soude 5N puis successivement 1g de N-[6-

chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 25 , 1,2 g de fluorure de césum, 32,2 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle, 12,3 mg d'acétate de palladium et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute 50 cm³ d'eau et 75 cm³ d'acétate d'éthyle ; la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) pour donner 4,5 g de brut qui est chromatographié sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes). Les fractions 10 contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) pour donner 1,4 g de N-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,00 (mt : 4H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,62 (s : 2H) ; 7,04 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,50 (s large : 1H) ; 7,74 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,38 (mf : 1H).

EI m/z = 437 M⁺.

m/z = 320 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

20 m/z = 309 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-[6-(2-phényléthyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 1,4g de N-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 40 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 19,2 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 100 cm³ d'eau et

50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1,4 g de brut sous forme d'huile orangée qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de 10 silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (30/70 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec pour donner 0,43 g d'une huile jaune qui après Trituration dans 20 cm³ d'éther diisopropylque et filtration donne 0,34 g de solide blanc à 70 % de pureté. Après purification par HPLC-MS on obtient 0,11 g de produit qui est trituré avec 10 cm³ d'éther diisopropylque, filtré et lavé avec 5 cm³ d'éther diisopropylque ; le produit est séché sous pression réduite (90 Pa ; 40°C) pour donner 0,10 g de N-[6-(2-phénylethyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide blanc fondant à 175°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 15 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,99 (mt : 4H) ; 6,97 (d large, J = 9Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,35 (mt : 5H) ; 7,20 (s large : 1H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,22 (s large : 1H) ; 12,44 (s large : 1H).

EXEMPLE 40

6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine:

20 A 0,46 cm³ de 2,3,4-trifluorobenzonitrile dans 10 cm³ d'éthanol absolu, on additionne 0,32 cm³ d'hydrazine monohydratée. On chauffe le milieu vers 75°C pendant 17 heures puis on ajoute 10 cm³ d'acétate d'éthyle, 5 cm³ de tétrahydrofurane et 5 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée et relavée avec 10 cm³ d'eau distillée puis avec 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 1.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont

réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 100 mg de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine sous forme d'un solide blanc fondant à 183°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,57 (mf : 2H) ; 6,93 (mt : 1H) ; 7,52 (ddd, $J = 8,5 - 4,5$ et 1 Hz : 1H) ; 12,01 (mf : 1H).

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:

A 1 g de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine décrit précédemment, dans 15 cm³ de pyridine, on ajoute 0,61 cm³ de chlorure de butyryle après avoir refroidi vers 3°C puis on laisse à température ambiante pendant 76 heures. Le milieu réactionnel est 10 concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 25 cm³ d'acétate d'éthyle et par 25 cm³ d'eau. La phase organique est lavée avec 25 cm³ d'eau distillée puis avec 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous 15 pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 596 mg de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 20 191°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,10 (mt : 1H) ; 7,63 (dd large, $J = 9$ et 4,5 Hz : 1H) ; 10,47 (mf étalé : 1H) ; 13,35 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 41

25 **N-[6-(4-méthoxphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide**

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 25 , dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 900 mg d'acide 4-méthoxyphénylboronique, 1.24 g de fluorure de césum, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2'-(N,N-5 diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 100°C pendant 20 heures et on laisse la température revenir vers 19°C pendant 72 heures puis on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et par 50' cm³ d'eau distillée. La phase organique est relavée avec 50 cm³ d'eau distillée et avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase aqueuse est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis évaporée sous pression réduite dans les conditions décrites précédemment. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 10 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 1 g de N-[6-(4-méthoxyphényl)-1-15 50, 56% de rendement. Le produit obtenu est identique au produit obtenu à partir de N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 20 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,83 (s : 3H) ; 5,72 (s large : 2H) ; 7,08 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,42 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,72 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,85 à 7,95 (mt : 2H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 437 M⁺

25 m/z = 320 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 309 [M - C₆H₁₂O Si]⁺.

N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-(4-méthoxyphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 13.6 cm³ de fluorure de tetrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis on chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 19 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré et lavé avec 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique puis avec 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 500 mg de N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,83 (s : 3H) ; 7,06 (d mt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,33 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,56 (s large : 1H) ; 7,78 (d mt, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,83 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).

Exemple 42

N-[6-(4-(méthylthio)phényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 0,81 g d'acide 4-méthylthiophénylboronique à 86%, 1,24 g de fluorure de césum, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 100°C pendant 20 heures et on laisse la température revenir à l'ambiance pendant 72 heures puis on filtre le

milieu réactionnel sur verre fritté et on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41 précédent ; on obtient ainsi 0,60 g de N-[6-(4-méthylthiophényl)-1-[(2-triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile (20) jaune.

5 jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,55 (s : 3H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,40 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,45 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,75 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,91 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,94 (s : 1H) ; 10,47 (mf : 1H).

10

EI m/z = 455 M⁺m/z = 338 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺m/z = 327 [M - C₆H₁₂OSi]⁺N-[6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

15 A 600 mg de N-[6-[4-(méthylthio)phényl]-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 7,9 cm³ de fluorure de tetrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures puis on arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm³ d'éther

diisopropylique, filtré et lavé avec 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique puis avec 2 fois 3 cm³ d'acétate d'éthyle ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 320 mg de N-[6-[4-(méthylthio)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 225°C.

- 5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,54 (s : 3H) ; 7,36 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,39 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,62 (s large : 1H) ; 7,70 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,69 (mf : 1H).

EXEMPLE 43

10 N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 840 mg d'acide 4-trifluorométhoxyphényleboronique, 1,24 g de fluorure de 15 césum, 13,5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 102°C pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle, on filtre sur verre fritté garni de célite et on concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification 20 s'effectuent par analogie à l'exemple 41 précédemment décrit. On obtient ainsi 1 g de N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s large : 2H) ; 7,46 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,50 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,94 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,99 (s large : 1H) ; 10,49 (mf : 1H).

El m/z = 493 M⁺

m/z = 376 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 365 [M - C₆H₁₂OSi]⁺

N-[6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 5 A 1 g de N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 12.1 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures puis on arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropyle, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 10 cm³ d'éther diisopropyle puis avec 2 fois 2 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 520 mg de N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 234°C.
- 10
- 15
- 20

- 25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,38 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,67 (s large : 1H) ; 7,86 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).

EXEMPLE 44

N-[6-(2-propènvl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane on ajoute successivement 1,24 g de fluorure de césum, 0,77 cm³ de 2-allyl-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane, 31,5 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle, 13,5 mg d'acétate de palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est filtré, repris par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par 50 cm³ d'eau et 50 cm³

5 d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après décantation de la phase organique, séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) on obtient 1,3 g d'huile brune qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Après concentration et séchage (90 Pa ; 45°C),

10 15 on obtient 0,72 g de N-[6-(2-propènvl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune à 75% de pureté.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 3,45 à 3,60 (mt : 4H) ; de 5,05 à 5,20 (mt : 2H) ; 5,62 (s : 2H) ; 6,02 (mt : 1H) ; 6,98 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,45 (s large : 1H) ; 7,75 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,38 (mf : 1H).

EI m/z = 373 M⁺.

m/z = 256 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

25 m/z = 245 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-[6-(1-propènvl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 0,70 g de N-[6-(1-propényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide dans 25 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 11,2 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 75 cm³ d'acétate 5 d'éthyle et on lave la phase organique successivement par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0,70 g d'un solide marron. Le brut est purifiée par chromatographie sous 10 pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Après concentration des fractions on obtient 0,30 g d'un mélange 15 contenant 50% du produit attendu. Par une ultime HPLC (colonne Hypurity ; C₁₈, longueur 100 mm, diamètre 30 mm, éluant : méthanol-acétonitrile-eau 5 µm ; 5µm ; longueur 100 mm, diamètre 30 mm, éluant : méthanol-acétonitrile-eau 38/38/24 en volumes) contenant 0,05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm³/mn) et par concentration à sec des fractions, reprise dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, 20 filtration et séchage (90 Pa ; 45°C), on obtient 12 mg de N-[6-(1-propényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,97 (t large, J = 7,5 Hz :

20 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 1,89 (d large, J = 6 Hz : 3H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,38 (mt : 1H) ; 6,55 (d large, J = 16 Hz : 1H) ; 7,17 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,29 (s large : 1H) ; 7,69 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,24 (mf : 1H) ; 12,52 (mf : 1H).

EXEMPLE 45

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide

25 A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, on additionne 4,2 cm³ de diisopropyléthylamine. Le milieu réactionnel est refroidit vers 8°C pour ajouter 1,08 g de chlorhydrate de picolinoyle et on laisse revenir la température à l'ambiente pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) puis le résidu est repris par 25 cm³ d'acétate

d'éthyle et par 25 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 25 cm³ d'eau puis avec 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 5 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris par 2 fois 15 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration 10 sur verre fritté et séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50°C), on obtient 572 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 177°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, 8 en ppm) : 7,14 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,60 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,73 (ddd, J = 6,5 – 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,12 (t dédoublé, J = 7,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,21 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 15 8,79 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; de 10,50 à 11,40 (mf étalé : 1H) ; de 12,30 à 13,40 (mf très étalé : 1H).

EXEMPLE 46

N-[6-(4-fluorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

20 A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 840 mg d'acide 4-fluorophénylboronique , 1.24 g de fluorure de césum, 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 102°C pendant 22 heures puis on laisse revenir à la température ambiante. Le milieu réactionnel est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté garni de céléite puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 580 mg de N-[6-(4-fluorophényl)-1-[[2-

25

(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 5 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,35 (t, J = 9 Hz : 2H) ; 7,44 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,82 (dd, J = 9 et 5,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,94 (s large : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

EI m/z = 427 M^+

m/z = 310 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

10 m/z = 299 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$.

N-[6-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 580 mg de N-[6-(4-fluorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 8,1 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le 15 tétrahydrofurane et on chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 22 heures. On arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle, lave avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec sous pression 20 réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (40/60 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré 25 et lavé successivement par 5 cm³ d'éther diisopropylique et par 2 fois 3 cm³ d'acétate d'éthyle ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 250 mg de N-[6-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 232°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,39 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,30 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,32 (t, $J = 9$ Hz : 2H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,78 (dd, $J = 9$ et 6 Hz : 2H) ; 7,87 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

5 EXEMPLE 47

N-[6-[(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 840 mg 10 d'acide 4-tert-butylphényleboronique, 1,24 g de fluorure de césum, 13,5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite vers 102°C pendant 21 heures puis on laisse la température revenir à l'ambiante et on dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre sur verre fritté garni de céelite et concentre à sec sous 15 pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 1,13 g de N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,35 (s : 9H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,57 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,72 (s large : 2H) ; 7,44 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,53 (d large, $J = 8$ Hz : 2H) ; 7,70 (d large, $J = 8$ Hz : 2H) ; 7,89 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,91 (s large : 1H) ; 10,46 (mf : 1H).

EI m/z = 465 M⁺

25 m/z = 348 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 337 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.13 g de N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 14.6 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 22 heures puis on arrête ensuite le chauffage et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); le résidu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé successivement avec 10 cm³ d'éther diisopropylique puis avec 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 320 mg de N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 246°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 1,36 (s : 9H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,36 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,61 (s large : 1H) ; 7,66 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,85 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,32 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EXEMPLE 48N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 510 mg de N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 29, dans 20 cm³ d'éthanol et refroidit vers 5 °C, on ajoute goutte à goutte 4.25g de sulfate ferreux heptahydraté solubilisé dans 25 cm³ d'eau . La température remonte vers 28 °C, on laisse agiter pendant 30 minutes puis on ajoute 5.2 cm³ d'ammoniaque à 28%

et on chauffe au reflux pendant 2 heures puis on ajoute encore 2 fois 1.5 cm³ d'ammoniaque à 28 % et on laisse agiter encore 10 minutes et on filtre à chaud sur verre fritté garni de cérite. Le précipité est rincé par 20 cm³ de méthanol et on concentre à sec le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 40 °C). Le résidu est repris avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 25 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par 25 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 40°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 55 mg de N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide mauve.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,35 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,47 (s large : 2H) ; 6,901 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,18 (s large : 1H) ; 12,38 (mf : 1H).

EI m/z = 296 M⁺

15 m/z = 226 [M - C₄H₆O]⁺

EXEMPLE 49

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 775 mg d'acide 4-trifluorométhylphénylboronique , 1,24 g de fluorure de césum, 13,5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle. On chauffe ensuite au reflux pendant 18 heures puis on laisse la température revenir à l'ambiante et on dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre sur verre fritté garni de cérite et on concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 1 g de N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-

[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune à 95% de pureté.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 5 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,75 (s : 2H) ; 7,52 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,88 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,01 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,07 (s large : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 477 M^+ .

m/z = 360 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

10 m/z = 349 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$.

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A une solution de 1g de N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide dans 30 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 12,6 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 15 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est dilué par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec 20 sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0,95 g d'un solide marron. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 25 0,60 g de cristaux crème qui sont repris dans 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtrés et séchés sous pression réduite (90 Pa ; 50°C) pour donner 0,47 g de N-[6-[4-

(trifluoromethyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à plus de 260°C.

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,42 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,73 (s large : 1H) ; 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,92 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,97 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 10,37 (mf : 1H).

EXEMPLE 50

N-[6-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 555 mg d'acide 4-méthylphénolboronique, 1,24 g de fluorure de césum, 13,5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle puis on chauffe ensuite vers 104°C pendant 5 heures 30 minutes et on laisse la température revenir à l'ambiante pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre sur verre fritté garni de célite et on concentre à sec le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient 1,1 g de N-[6-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,38 (s : 3H) ; 2,41 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,56 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,32 (d large, $J = 8$ Hz : 2H) ; 7,44 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,68 (d large, $J = 8$ Hz : 2H) ; 7,90 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,92 (s large : 1H) ; 10,46 (mf : 1H).

EI m/z = 423 M⁺

m/z = 306 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 295 [M - C₆H₁₂OSi]⁺

N-[6-(4-méthylphényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 1.1 g de N-[6-(4-méthylphényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 14.6 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. On chauffe le milieu réactionnel vers 66°C pendant 18 heures puis on arrête ensuite le chauffage. On ajoute au milieu réactionnel 75 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré et lavé successivement avec 10 cm³ d'éther diisopropylique puis avec 3 fois 3 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 500 mg de N-[6-(4-méthylphényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit blanc fondant à 210°C.
- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz ; 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,37 (s : 3H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,31 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,35 (mt : 1H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 7,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,85 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,32 (s large : 1H) ; 12,65 (mf : 1H).

EXEMPLE 51

25 N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A une suspension de 1,1 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 20 cm³ de diméthylformamide et refroidie à 0°C on ajoute goutte à goutte une solution de 6 g de

N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-butanamide, préparé dans l'exemple 24, dans 50 cm³ de diméthylformamide puis 4.5 cm³ d'une solution de chlorure 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle dans 10 cm³ de diméthylformamide à 10°C et on laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante. On ajoute 100 cm³ d'acétate 5 d'éthyle au milieu réactionnel puis on lave avec 2 fois 50 cm³ d'eau ; la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C) pour donner 6,9 g de solide. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un gradient cyclohexane-acétate d'éthyle (100/0 à 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec pour donner 2,9 g de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc cassé.

10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,53 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,67 (s : 2H) ; 7,29 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,01 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,54 (mf : 1H).

EI m/z = 411 M⁺

m/z = 294 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

20 m/z = 283 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 0,44 g 25 d'acide 3,5-dichlorophényleboronique, 0,64 g de carbonate de sodium en solution dans 18 cm³ d'eau et 0,186 g de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on porte à reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate

d'éthyle et 50 cm³ d'eau puis on filtre le milieu sur verre fritté garni de cérite et on concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. On obtient ainsi 0,90 g de N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

5 sous forme d'une cire jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,53 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,66 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 7,87 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 7,95 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,14 (s large : 1H) ; 10,51

10 (mf : 1H).

EI m/z = 477 M⁺.

m/z = 360 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 349 [M - C₆H₁₂OSi]⁺

N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

15 A 1 g de N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 11,2 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis on chauffe le milieu réactionnel vers 65°C pendant 18 heures et on arrête le chauffage pour ajouter 75 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 290 mg de N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un produit

20 blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,40 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,63 (t,

$J = 2$ Hz : 1H) ; 7,75 (s large : 1H) ; 7,81 (d, $J = 2$ Hz : 2H) ; 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 10,37 (mf : 1H) ; de 12,70 à 12,95 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 347 M⁺.

m/z = 277 [M - C₄CH₆O]⁺.

5 **EXEMPLE 52:**

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, on ajoute 0.83 cm³ de chlorure de 3,5-dichlorobenzoyle après avoir refroidi avec un bain de glace vers 3°C puis on laisse agiter 10 minutes à cette température et on laisse revenir à

10 température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2kPa ; 50 °C) et le résidu est repris avec 25 cm³ d'acétate d'éthyle et 25 cm³ d'eau. Le précipité formé est filtré et on obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 700 mg de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide sous forme d'un solide blanc fondant vers 240 °C.

15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 7,15 (dd, $J = 8,5$ et 2 Hz : 1H) ; de 7,50 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,79 (s large : 1H) ; 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 11,06 (s large : 1H).

EXEMPLE 53

N-[6-(4-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 900 mg de N-[6-bromo-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 51, dans 40 cm³ de dioxane, on additionne 512 mg d'acide 4-chlorophénylboronique, 578 mg de carbonate de potassium, et 167 mg de tétrakis-triphényl palladium. On chauffe ensuite vers 104°C pendant 2 heures et on laisse la température revenir vers 19°C pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre le milieu sur verre fritté garni de

25

célite et concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau. La phase organique est relavée par 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50 °C).

- 5 Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 600 mg de N-[6-(4-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une cire jaune.
- 10

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 7,46 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,58 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,81 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,98 (s large : 1H) ; 10,49 (mf : 1H).

EI m/z = 443 M⁺

m/z = 326 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 315 [M - C₆H₁₂OSi]⁺

N-[6-(4-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 20 A une solution de 600 mg de N-[6-(4-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne 9.5 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis on chauffe le milieu réactionnel vers 65°C pendant 18 heures et on arrête le chauffage pour ajouter 25 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur

sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 50°C), 238 mg de N-[6-(4-chlorophénol)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre beige.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,35 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,64 (s large : 1H) ; 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 10,34 (mf : 1H).

EI m/z = 313 M^+ .

m/z = 243 $[\text{M} - \text{C}_4\text{CH}_6\text{O}]^+$.

10 **EXAMPLE 54**

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide, trifluoroacétate

A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, on ajoute 0.88 cm³ de chlorure d'hydrocinnamoyle après avoir refroidi vers 5°C puis on laisse revenir à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré 15 à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) puis repris avec 25 cm³ d'acétate d'éthyle , 25 cm³ d'eau et 10 cm³ de tétrahydrofurane. La phase organique décantée est lavée avec 25 cm³ d'eau puis avec 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium ; après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C), le résidu est purifié par chromatographie sous 20 pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (97/3 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le produit obtenu impur , est repurifié par HPLC (colonne Hypurity; C₁₈, 5µm ; longueur 50 mm, diamètre 21 mm, éluant : 25 gradiant acétonitrile-eau (5/95 à 95/5 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 10 cm³/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu, on obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C), 200 mg de N-[6-chloro-1H-

indazol-3-yl]-benzenepropanamide trifluoroacétate, sous forme d'un solide blanc fondant à 224°C.

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 2,97 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,06 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,15 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,51 (d, $J = 1,5$ Hz : 1H) ; 7,77 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,44 (s large : 1H).

EXEMPLE 55

N-[6-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 612 mg d'acide 4-éthylphénylboronique, 1,24 g de fluorure de césium, 13,5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)biphényle puis on chauffe au reflux pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau, filtre sur verre fritté garni de cérite et concentre à sec le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le traitement et la purification s'effectuent par analogie à l'exemple 41. Le produit encore impur est repurifié par HPLC (colonne Hypurity ; C₁₈, 5 µm ; longueur 50 mm, diamètre 21 mm, éluant : acétонitrile-eau contenant 0,05% d'acide trifluoroacétique ; débit 10 cm³/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu et séchage jaune.. Le produit est directement engagé dans l'étapes suivante.

N-[6-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A une solution de 240 mg de N-[6-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 3,3 cm³ de fluorure de tetrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite

porté à 67°C pendant 17 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 2 fois avec 50 cm³ d'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous 5 pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous 10 pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtrée sur verre fritté et lavé successivement avec 2 cm³ d'acétate d'éthyle puis avec 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 80 mg de N-[6-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 210 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 15 3H) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,67 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,40 (mt : 3H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 7,65 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (mf : 1H) ; 12,65 (mf : 1H).

EXEMPLE 56

N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-

20 (triméthylsilyl)éthoxy|méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

A 740 mg de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25 , dans 25 cm³ de dioxane, on additionne 766 mg de bis(pinacolato)diborane, 917 mg de fluorure de césum puis 9.9 mg d'acétate de palladium et enfin 23.6 mg de 2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino)diphényle. Le milieu est porté au reflux pendant 20 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau. Après filtration du milieu reactionnel sur verre fritté garni de célite on lave avec 2 fois 50 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le

résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 630 mg de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[(2-triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,34 (s : 12H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,50 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,39 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,97 (s : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 459 M^+ .

m/z = 342 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

m/z = 331 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$

15 m/z = 272 $[342 - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}]^+$

N-[6-(4-pyridinyl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 320 mg de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[(2-triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 20 cm³ de dioxane, on ajoute 246 mg de 4-iodopyridine, 10 cm³ d'eau, 201 mg de carbonate de sodium et 69 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 cm³ d'eau distillée puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne

de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 280 mg de N-[6-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,10 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,57 (dd large, J = 8,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,82 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 7,98 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,16 (s large : 1H) ; 8,70 (d large, J = 6 Hz : 10, 2H) ; 10,52 (mf : 1H).

EI $m/z \approx 410$ M^+ .

$m/z = 293$ $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

$m/z = 282$ $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$.

N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

15 A 280 mg de N-[6-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 4.1 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis le milieu est porté à 67°C pendant 17 heures et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour ajouter 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'une solution aqueuse 20 saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis avec 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 25 5

cm³ d'acétate d'éthyle et avec 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 60 mg de N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 200 °C.

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 5 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,47 (dd large, J = 9 et 1 Hz : 1H) ; 7,78 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 7,81 (s large : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,67 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 10,38 (mf : 1H) ; 12,84 (s large : 1H).

EXEMPLE 57

N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

- 10 A une solution de 2,05 g de N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 23, dans 80 cm³ d'éthanol, on ajoute 20 g de sulfate de fer heptahydraté solubilisé dans 50 cm³ d'eau chaude; on laisse agiter 30 minutes à température ambiante et on ajoute 24 cm³ d'ammoniaque à 28 % puis on porte au reflux pendant 2 heures et on ajoute encore 10 cm³ d'ammoniaque à 28% et on agite encore 10 15 minutes. Le précipité est filtré à chaud sur un verre fritté garni de célite, rincé avec du méthanol jusqu'à ce que le filtrat soit incolore et on concentre à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) . Le résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec 20 sous pression réduite. On obtient, après séchage (90 Pa ; 50 °C) 870 mg de N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'une poudre violette.

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,34 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 4,82 (mf : 2H) ; 6,70 (s large : 1H) ; 6,77 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,15 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 9,92 (mf : 1H) ; 12,13 25 (mf : 1H).

EI m/z = 218 M⁺.

m/z = 148 [M - C₄CH₆O]⁺.

m/z = 43 [C₃H₇]⁺

EXEMPLE 58

N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 5 A 1g de N-[6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 25, dans 15 cm³ de chloroforme, on ajoute 0.22 cm³ de pyridine, puis additionne 0.14 cm³ de brome. On laisse agiter 24 heures à 20 °C puis on ajoute 50 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en sulfate de sodium. Après 10 minutes d'agitation, l'insoluble est éliminé par filtration sur verre fritté et la phase organique est lavée avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 940 mg de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 130 °C.
- 20 Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,52 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 8,13 (s : 1H) ; 8,34 (s : 1H) ; 10,67 (s large : 1H).

N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

- 25 A 940 mg de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 12.6 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le

- tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté à 67°C pendant 19 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 15 cm³ d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté, lavé successivement avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle puis avec 2 fois 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 460 mg de N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 250 °C.
- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,77 (s : 1H) ; 8,29 (s : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EXEMPLE 59

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide :

- 20 A 1g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, on additionne 0.64 cm³ de chlorure de 2-thiophènecarbonyle après avoir refroidit vers 6°C avec un bain de glace puis on laisse revenir à température ambiante pendant 17 heures et le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C) puis le résidu est repris avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle , 20 cm³ d'eau et avec 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) puis le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le

produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C), 660 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 215 °C.

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 7,11 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,25 (dd, $J = 5$ et 3,5 Hz : 1H) ; 7,58 (dd, $J = 2$ et 0,5 Hz : 1H) ; 7,81 (dd, $J = 9$ et 0,5 Hz : 1H) ; 7,90 (dd, $J = 5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 8,14 (dd, $J = 3,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 10,98 (mf : 1H) ; 12,96 (mf : 1H).
- 5

EXAMPLE 60

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide :

- 10 A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, on ajoute 0.63 cm³ de chlorure d'isobutyryle après avoir refroidi le milieu vers 6 °C puis on laisse revenir à la température ambiante pendant 19 heures et on évapore à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris avec 25 cm³ d'acétate d'éthyle et 25 cm³ d'eau ; le précipité formé est filtré sur verre fritté puis rincé avec de l'acétate d'éthyle.
- 15 On obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C) , 384 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide sous forme d'un produit blanc fondant à 238 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,17 (d, $J = 7$ Hz : 6H) ; 2,75 (mt : 1H) ; 7,08 (dd, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (s large : 1H) ; 7,82 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,35 (s large : 1H) ; 12,76 (s large : 1H).

- 20 EXAMPLE 61

4-Chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

- A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 15 cm³ de pyridine, on additionne 0.67 cm³ de chlorure de 4-chlorobutyryle après avoir refroidi vers 6°C dans un bain de glace puis on laisse ensuite revenir à température ambiante pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C) et le résidu est repris avec 25 cm³ d'acétate d'éthyle et 25 cm³ d'eau. Le précipité est filtré,
- 25

rincé avec 15 cm³ d'acétate d'éthyle et 5 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 50 °C), 343 mg de 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 220 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 2,09 (mt : 2H) ; 2,58 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,74 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,08 (dd large J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d large, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,51 (s large : 1H) ; de 12,60 à 13,10 (mf étalé : 1H).

10 EXEMPLE 62

N-[5-phényl-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit dans l'exemple 58, dans 180 cm³ de dioxane, on ajoute 821 mg d'acide phénylboronique, 1,14 g de carbonate de sodium dans 30 cm³ d'eau distillée et enfin 347 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 90 minutes puis on laisse revenir à 20 °C pour ajouter 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis décantée et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient ainsi après séchage (90 Pa ; 45°C), 2 g de N-[5-phényl-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 3,56 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,91 (s : 1H) ; 7,99 (s : 1H) ; 10,59 (s large : 1H).

5 EI m/z = 443 M $^+$

m/z = 326 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃] $^+$

m/z = 315 [M - C₆H₁₂OSi] $^+$.

N-(5-phényl-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 650 mg de N-[5-phényl-6-chloro-1-[[2-(triméthysilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 25 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 8,8 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté à 67°C pendant 20 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée avec 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 15 cm³ d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé successivement avec 10 cm³ d'éther diisopropylique et avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 240 mg de N-(5-phényl-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 235 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz ; 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,37 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,47 (s large : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 63

5 N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2,64 g de N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 32, dans 50 cm³ de chloroforme on ajoute 0,84 cm³ de pyridine puis goutte à goutte 0,52 cm³ de brome puis à nouveau 10 0,42 cm³ de pyridine et 0,26 cm³ de brome. Au milieu réactionnel on ajoute 50 cm³ de chlorure de méthylène et 100 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% ; la phase organique est décantée, lavée successivement par 50 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% et par 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite 15 (2 kPa ; 50°C) pour donner 3,4 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2,1 g de N-[5-bromo-6-[4-20 (phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche fondant à 140°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,81 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t large, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,53 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,19 (s : 2H) ; 5,67 (s : 2H) ; 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,43 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,51 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,70 (s : 1H) ; 8,26 (s : 1H) ; 10,61 (mf : 1H).

N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 60 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 20 cm³ de fluorure de tetrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après 5 refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 75 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa ; 50°C) pour donner 2 g de brut qui est purifié par chromatographie 10 sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 50 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 15 45°C) pour donner 500 mg de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide fondant à 200°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,19 (s : 2H) ; 7,12 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 6H) ; 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 8,22 (s : 1H) ; 10,50 (mf : 1H) ; 12,83 (mf : 1H).

N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment on ajoute 10 cm³ d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 4 heures. On ajoute au milieu 25 cm³ de méthanol et on rechauffe 25 au reflux pendant 15 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave avec 2 fois 50 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec

- sous pression réduite pour donner 1 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous 5 pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 130 mg de N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,85 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,25 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,34 (s : 1H) ; 8,20 (s : 1H) ; 9,61 (mf : 1H) ; 10,48 (s large : 1H) ; 12,79 (mf : 1H).

EXEMPLE 64

- N-[6-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé comme décrit à l'exemple 56, dans 50 cm³ de dioxane, on ajoute 790 mg de 4-bromonitrobenzene, 10 cm³ d'eau, 646 mg de carbonate de sodium et 190 mg de tétrakis-triphénylphosphine 20 palladium. Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 18 heures et on laisse revenir à température ambiante puis on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'eau distillée puis avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C), le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne 25 de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On

obtient 650 mg de N-[6-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,10 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57

- 5 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,77 (s : 2H) ; 7,56 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,09 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,15 (s large : 1H) ; 8,37 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 10,56 (mf : 1H).

EI m/z = 454 M^+ .

m/z = 337 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

10 m/z = 326 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$

m/z = 73 $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

N-[6-(4-nitrophényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 650 mg de N-[6-(4-nitrophényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute

- 15 8,6 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis le milieu est porté à 67°C pendant 18 heures et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour ajouter 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis avec 50 cm³ d'eau, 20 décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 10 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle et avec 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 280 mg de N-[6-
- 25

(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaune fondant à 250 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,46 (dd, $J = 8,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,79 5 (s large : 1H) ; 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,05 (d large, $J = 9$ Hz : 2H) ; 8,34 (d large, $J = 9$ Hz : 2H) ; 10,42 (mf : 1H) ; 12,87 (s large : 1H).

EXEMPLE 65

N-[6-(2-chlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

10 A 1 g de N-[6-bromo-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé comme décrit à l'exemple 51, dans 60 cm^3 de dioxane, on ajoute 853 mg d'acide 2-chlorophénylboronique, 30 cm^3 d'eau, 964 mg de carbonate de sodium et 252 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 18 heures et filtré sur verre fritté garni de célite 15 puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 70 cm^3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 30 cm^3 d'eau distillée puis avec 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtré et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (20 granulométrie 40-60 μm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 1 g de N-[6-(2-chlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide 25 sous forme d'une cire jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t , $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,99 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,57

(t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,19 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,70 (mt : 4H) ; 7,74 (s large : 1H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 443 M⁺.

m/z = 326 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

5 m/z = 315 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 900 mg dé N-[6-(2-chlorophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 40 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 2,9 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et
 10 on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 30 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 30 cm³ d'eau et avec 30 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 120 mg de N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une meringue beige.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,09 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,65 (mt : 5H) ; 7,83 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,36 (s large : 1H) ; 12,74 (s large : 1H).

EI m/z = 313 M⁺.

25 m/z = 243 [M - C₄CH₆O]⁺.

EXEMPLE 66

N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 25, on ajoute successivement 930 mg d'acide 3-benzoyloxyphénylboronique, 1,24 g de fluorure de césum, 31,5 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'--(N,N-diméthylamino)diphényle, 13,5 mg d'acétate de palladium et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de céelite et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle au filtrat. La phase organique est lavée avec 25 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, 10 décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un gradient cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 à 75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); on obtient 1,1 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile à 80% de pureté.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,23 (s : 2H) ; 5,75 (s : 2H) ; 7,08 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,96 (s large : 1H) ; 10,48 (mf : 1H).

DCI m/z = 516 [M+H]⁺

N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

25 A 1 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 20 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 2,9 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est

dilué avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 50 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 2 fois 50 cm³ d'eau et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous 5 pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un gradient cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 à 40/60 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 0.43 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre blanche.

10

15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,22 (s : 2H) ; 7,05 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,52 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,63 (s large : 1H) ; 7,35 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; 12,68 (mf : 1H).

EI m/z = 385 M⁺

m/z = 315 [M - C₄CH₆O]⁺.

N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 0.4 g de N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit 20 précédemment on ajoute 10 cm³ d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux pendant 3 heures puis on ajoute 50 cm³ de méthanol et on poursuit le reflux 15 minutes. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C), on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec 3 fois 50 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10%. La phase organique est 25 décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes).

Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 0,18 g de N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre grise fondant 188°C.

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, $J = 7,5$ Hz : 5H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 6,80 (dd large, $J = 8$ et 2 Hz : 1H) ; 7,08 (mt : 1H) ; 7,13 (d large, $J = 8$ Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,55 (s large : 1H) ; 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 9,55 (s large : 1H) ; 10,34 (mf : 1H) ; 12,67 (mf : 1H).

EXEMPLE 67

10 **N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide**

- A 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans l'exemple 58, dans 90 cm³ de dioxane on ajoute 415 mg d'acide 4-pyridylboronique puis une solution de 570 mg de carbonate de sodium dans 18 cm³ d'eau et enfin 173 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on porte au reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C).
15 Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 770 mg de N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs.
20
25

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,39 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,55

(t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 7,48 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 7,98 (s : 1H) ; 8,08 (s : 1H) ; 8,69 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 10,67 (mf : 1H).

ES m/z = 445 [M+H]⁺

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 5 A 770 mg de N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 30 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 10,4 cm³ de fluorure de térabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 20 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 5cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'éther diéthylique, séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 320 mg de N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à plus de 260°C.
- 10
- 15
- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,47 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 2H) ; 7,71 (s : 1H) ; 7,94 (s : 1H) ; 8,67 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 2H) ; 10,53 (mf : 1H) ; 12,90 (s large : 1H).

EXEMPLE 68

- 25 **N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide**

A 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans l'exemple 58, dans 90 cm³ de dioxane on ajoute 377 mg d'acide 3-furylboronique puis 570 mg de carbonate de sodium dans 18 cm³ d'eau et enfin 173 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on porte au reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); on obtient 800 mg de N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile incolore.

15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; 6,79 (mt : 1H) ; 7,80 (t, J = 2 Hz : 1H) ; de 7,95 à 8,05 (mt : 3H) ; 10,59 (mf : 1H).

ES m/z = 456 [M+Na]⁺

20 m/z = 434 [M+H]⁺

m/z = 316 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 800 mg de N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment dans 30 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 11 cm³ de fluorure de térabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe à reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'une solution saturée en

hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (5 granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); le résidu est repris par 25 cm³ d'éther diéthylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'éther diéthylique, séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 220 mg de N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 250°C.

10

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 6,76 (s large : 1H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,78 (t, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,95 (mt : 2H) ; 10,94 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,00 (mf étalé : 1H).

15 **EXEMPLE 69**

1-bromo-2-chloro-4-(phénylméthoxy)-benzene :

A 480 mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, dans 10 cm³ de diméthylformamide on ajoute 2 g de 4-bromo-3-chlorophénol en solution dans 20 cm³ de diméthylformamide puis on ajoute une solution de 1.38 cm³ de chlorure de benzyle dissout dans 5 cm³ de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec 2 fois 50 cm³ d'eau et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 3 g de brut.

20

qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (5 granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient

25

2.63 g de 1-bromo-2-chloro-4-(phénylethoxy) benzene sous forme d'une huile orangé qui cristallise.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,16 (s : 2H) ; 6,99 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,34 (d, $J = 3$ Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,65 (d, $J = 9$

5 Hz : 1H).

EI m/z = 296 M $^+$.

N-[6-[2-chloro-4-(phénylethoxy)-phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 2 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l'exemple 56, dans 180 cm 3 de dioxane, on ajoute 1.95 g de 1-bromo-2-chloro-4-(phénylethoxy)benzene décrit précédemment, 1.11 g de carbonate de sodium dans 36 cm 3 d'eau et 347 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 2 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 200 cm 3 d'acétate d'éthyle, 100 cm 3 d'eau et filtre sur verre fritté garni de céelite. Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 cm 3 d'eau distillée puis avec 100 cm 3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 1.34 g de N-[6-[2-chloro-4-(phénylethoxy)-phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile 25 jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,83 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,55 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,23 (s : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,13 (dd, $J = 8,5$ et 2,5 Hz : 1H) ;

7,15 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,30 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 6H) ; 7,69 (s large : 1H) ; 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 10,51 (mf : 1H).

EI m/z = 549 M⁺.

m/z = 432 [M – OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

5 m/z = 421 [M – C₆H₁₂OSi]⁺.

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1.3 g de N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 60 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 14,2 cm³ de fluorure de tetrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 50 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1,8 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'éther diisopropylique et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner donner 600 mg de N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 5,22 (s : 2H) ; 7,06 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,11 (dd, $J = 8,5$ et 2,5 Hz : 1H) ; 7,27 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 7H) ; 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 10,35 (mf : 1H) ; 12,69 (mf : 1H).

EI m/z = 419 M⁺

m/z = 349 [M - C₄CH₆O]⁺.

N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 0,6 g de N-[6-[2-chloro-4-(phényleméoxy)phényle]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
5 décrit précédemment on ajoute 15 cm³ d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux pendant 4 heures puis on ajoute 50 cm³ de méthanol et on poursuit le reflux 15 minutes. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C), on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec 2 fois 50 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 50 cm³ d'une 10 solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont 15 réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 0,24 g de N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,90 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,86 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,97 (d, 20 J = 2 Hz : 1H) ; 7,05 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,30 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,37 (s : 1H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,02 (mf : 1H) ; 10,33 (s large : 1H) ; 12,65 (s large : 1H).

EI m/z = 329 M⁺.

m/z = 259 [M - C₄CH₆O]⁺.

25 **EXAMPLE 70**

N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 4 g de N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit à l' exemple 51, dans 80 cm³ de chloroforme on ajoute 3.3 cm³ de pyridine et on additionne goutte à goutte 2 cm³ de brome puis on laisse sous agitation pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 100 cm³ de chlorure de méthylène et la phase organique est lavée par 2 fois 100 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 4.24 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide jaune fondant à 134°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,81 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,52 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 8,26 (s : 1H) ; 8,33 (s : 1H) ; 10,66 (mf : 1H).

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 60 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 12.2 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour

donner 1.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (5 2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 20 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 460 mg de N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux bleutés fondant à 250°C.

10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,91 (s : 1H) ; 8,28 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H) ; de 12,70 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EXAMPLE 71

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide :

15 A 1 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 10 cm³ de pyridine, on ajoute 0.60 cm³ de chlorure d'heptafluorobutyryle après avoir refroidi le milieu vers 6 °C puis on laisse revenir à la température ambiante pendant 19 heures et on évapore à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est repris avec 40 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau ; le précipité formé est filtré sur verre fritté puis rincé avec 2 fois 10 cm³ de chlorure de méthylène et purifié par chromatographie sous pression d'argon 20 de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0.77 g de N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide sous forme cotonneuse.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 7,19 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,62 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,64 (s large : 1H) ; 12,09 (mf : 1H) ; 13,25 (mf : 1H).

- EI m/z = 363 M⁺
- m/z = 194 [M - CF₂CF₂CF₃]⁺
- m/z = 166 [M - COCF₂CF₂CF₃]⁺

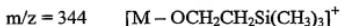
EXEMPLE 72

5 **N-[5-(4-fluorophényl)-6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide**

A 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58, dans 40 cm³ de dioxane, on ajoute 470 mg d'acide 4-fluorophénylboronique, 593 mg de carbonate de sodium dans 40 cm³ d'eau et 155 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. On ajoute au filtrat 60 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée avec 2 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis décantée et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient ainsi après séchage (90 Pa ; 45°C), 0,75 g de N-[5-(4-fluorophényl)-6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une cire jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,31 (t large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 6 Hz : 2H) ; 7,91 (s : 1H) ; 8,00 (s : 1H) ; 10,60 (mf : 1H).

- EI m/z = 461 M⁺



N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 0,73 g de N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, dans 20 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 9,5 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 30 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 20 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 20 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 200 mg de N-[6-chloro-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre crème.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,30 (t large, J = 9 Hz : 2H) ; 7,45 (dd large, J = 9 et 6 Hz : 2H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,46 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).



EXAMPLE 73

25 **N-[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :**

A 0,85 g de N-[6-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 64, dans 50 cm³ d'acide acétique on ajoute 856 mg de zinc en poudre puis 1 heure après, à nouveau 856 mg de zinc et on agite 1 heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de céelite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 100 cm³ de tétrahydrofurane et 100 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 100 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec pour donner 500 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le solide trituré dans 20 cm³ d'éther diéthylique, filtré, lavé avec 2 fois 5 cm³ d'éther diéthylique puis séché (90Pa ; 45°C) pour donner 200 mg de N-[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaunes fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,24 (s large : 2H) ; 6,68 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,27 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,42 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,45 (s large : 1H) ; 7,76 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,26 (mf : 1H) ; 12,49 (s large : 1H).

20 EXEMPLE 74

N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 56, dans 50 cm³ de dioxane, on ajoute 785 mg de 4-bromo-N,N-diméthylaniline, 646 mg de carbonate de sodium, 10 cm³ d'eau et 196 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à

sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner 1.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont 5 réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 170 mg de N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

10 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,08 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,98 (s : 6H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 6,85 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,41 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,64 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,82 (s large : 1H) ; 7,85 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 10,43 (mf : 1H).

EI m/z = 452 M^+ .

m/z = 335 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

15 m/z = 324 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$.

N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 170 mg de N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 10 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 2.3 cm³ de fluorure de tetrabutylammonium en solution 1M dans le 20 tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 50 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) 25 pour donner 160 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes).

Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 10 cm³ d'éther diéthylique, filtré et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 40 mg de N-[6-chloro-5-(4-diméthylamino)phényl]- 1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaune fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t large, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,97 (s : 6H) ; 6,84 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,31 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,51 (s large : 1H) ; 7,58 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,27 (s large : 1H) ; 12,52 (s large : 1H).

10 **EXEMPLE 75**

2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

A 5 g de 6-chloro-1H-indazole-3-amine dans 300 cm³ de toluène on ajoute 5,1 g d'anhydride chloracétique et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Le précipité apparu est filtré, lavé avec 20 cm³ de toluène puis avec 20 cm³ de chlorure de méthylène et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 5,1 g de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, sous forme de poudre grise fondant à 223°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 4,38 (s : 2H) ; 7,11 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,56 (s large : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,87 (mf : 1H) ; 20 12,96 (mf : 1H).

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide

A 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide décrit précédemment, dans 15 cm³ de diméthylformamide on ajoute 0,7 cm³ de N-méthylpipérazine et on chauffe à 140° pendant 2 heures puis le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On ajoute alors 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau et la phase organique est lavée avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec pour donner

0,53 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (93/7/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 5 cm³ d'éther diéthylique, filtré et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 192 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide sous forme de poudre beige fondant à 165°C.

5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 2,18 (s : 3H) ; 2,40 (mf : 4H) ; 2,58 (mf : 4H) ; 3,22 (s : 2H) ; 7,09 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,53 (s large : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,11 (s large : 1H) ; 12,83 (s large : 1H).

10

EXEMPLE 76

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0,61 cm³ de pipéridine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis le précipité apparu est filtré sur verre fritté et les cristaux, après reprise dans du méthanol, sont purifiés par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol (93/7 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 5 cm³ d'éther diéthylique, filtré et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 447 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide sous forme de poudre blanche fondant à 153°C.

20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,42 (mt, 2H) ; 1,57
25 (mt : 4H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 4H) ; 3,17 (s : 2H) ; 7,08 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,05 (s large : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 77**N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide**

En opérant comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0,54 cm³ de morpholine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa ; 50°C) et le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 470 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide sous forme de poudre blanche fondant vers 82°-90°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 en ppm) : 2,58 (t large, J = 4 Hz : 4H) ; 3,24 (s : 2H) ; 3,66 (t large, J = 4 Hz : 4H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,18 (mf : 1H) ; 12,83 (mf étalé : 1H).

15 EXEMPLE 78**N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide**

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm³ d'acétonitrile, de 423 mg de 1,2,4 triazole, 283 mg de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 120 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide sous forme de poudre blanche fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, 8 en ppm) : 5,27 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,03 (s : 1H) ; 8,60 (s : 1H) ; 11,00 (mf : 1H) ; 12,90 (mf : 1H).

DCI m/z = 294 [M $^+$ NH₄] $^+$

5 m/z = 277 [M $^+$ H] $^+$

EXEMPLE 79

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.7 cm³ de cyclohexylamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (97/2.5/0.25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le résidu repris par 20 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 492 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide sous forme de poudre blanche fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, 8 en ppm) : de 1,00 à 1,35 (mt : 5H) ; 1,56 (mt : 1H) ; 1,70 (mt : 2H) ; 1,84 (d très large, J = 12 Hz : 2H) ; 2,43 (mt : 1H) ; 3,39 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 80

2-[(phénylméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.67 cm³ de benzylamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure et le précipité apparu est

filtré, lavé par 5 cm³ d'acétonitrile et 5 cm³ de chlorure de méthylène puis purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (97/2.5/0.25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et le résidu repris par 20 cm³ d'éther diisopropylique, filtré et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 305 mg de 2-[(phényleméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide sous forme de poudre blanche et fondant à 156°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 3,39 (s : 2H) ; 3,79 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,26 (t large, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 4H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; de 10,00 à 10,60 (mf très étalé : 1H) ; 12,82 (mf : 1H).

EXEMPLE 81

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-azepine-1-acétamide

- On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.69 cm³ d'hexaméthylèneimine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et le résidu repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré et séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 670 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-azepine-1-acétamide sous forme de meringue jaune.
- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : de 1,50 à 1,75 (mt : 8H) ; 2,77 (t, J = 5 Hz : 4H) ; 3,36 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,90 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,06 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 306 M⁺.

EXEMPLE 82

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 528 mg de pipérazine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon, de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (90/10/1 en volume). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 380 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide sous forme de meringue blanche.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 2,49 (mt : 4H) ; 2,77 (mt : 4H) ; 3,19 (s : 2H) ; 7,10 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,55 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,10 (mf : 1H).

EI m/z = 293 M⁺.
m/z = 99 [C₅H₁₁N₂]⁺

EXEMPLE 83

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[J3-(diméthylamino)propyl]aminol-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.77 cm³ de 3-(diméthylamino)propylamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (90/10/1 en volume). Les fractions contenant le

produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 300 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-acétamide sous forme de meringue marron clair.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,69 (mt : 2H) ; 2,11 (s : 6H) ; 2,28 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 2,60 (t large, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,35 (s : 2H) ; 7,08 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,89 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; de 12,00 à 13,00 (mf très étalé : 1H).

EI : m/z = 309 M⁺.

EXEMPLE 84

10 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 15 cm³ d'acetonitrile, de 0,62 cm³ de thiomorpholine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures, le précipité formé est filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 560 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide sous forme de meringue jaune pâle.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,70 (mt : 4H) ; 2,83 (mt : 4H) ; 3,27 (s : 2H) ; 7,10 (dd, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,82 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 10,16 (mf : 1H) ; de 12,60 à 13,10 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 310 M⁺.

25 m/z = 116 [C₅CH₁₀NS]⁺

EXEMPLE 85

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.51 cm³ de pyrrolidine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous
5 pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (95/5/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 45°C)
10 pour donner 440 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide sous forme de poudre blanc cassé fondant à 168°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 1,76 (mt : 4H) ; 2,64 (mt : 4H) ; 3,35 (s : 2H) ; 7,09 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 7,53 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,84 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,13 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,10 (mf très étalé : 1H).

15 EXEMPLE 86N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.68 cm³ de N,N-diméthyléthylénediamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque (95/5/1 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 113 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide sous forme de solide blanc fondant à 104°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,15 (s : 6H) ; 2,34 (t, $J = 6$ Hz : 2H) ; 2,66 (t, $J = 6$ Hz : 2H) ; 3,40 (s : 2H) ; 7,08 (dd large, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,52 (s large : 1H) ; 7,90 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; de 9,50 à 10,30 (mf très étalé : 1H) ; 12,81 (mf : 1H).

5 EXEMPLE 87

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide, trifluoroacétate

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.45 cm³ de cyclopropylamine.

Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré à sec sous

- 10 pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées sous pression réduite pour donner 300 mg de produit encore impur qui est purifié par HPLC Après concentration des fractions contenant le produit
- 15 attendu et séchage sous pression réduite (90 Pa ; 45°C), on obtient 140 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylamino-acétamide, trifluoroacétate, sous forme de poudre blanche fondant à 218°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 0,70 à 0,95 (mt : 4H) ; 2,82 (mt : 1H) ; 4,15 (s : 2H) ; 7,14 (dd large, $J = 9$ et 2 Hz : 1H) ; 7,58 (s large : 1H) ; 7,86 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 9,14 (mf : 2H) ; 11,08 (mf : 1H) ; 12,98 (s large : 1H).

EXAMPLE 88

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide, tris

Trifluoroacétate

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 500 mg de 2-chloro-N-(6-chloro-1H-

- 25 indazol-3-yl)-acétamide, de 15 cm³ d'acétonitrile, de 0.86 cm³ de N,N-diéthyléthylénediamine. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2 heures

puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le brut est purifié par HPLC (colonne Kromasil ; C₈, 7 µm ; longueur 350 mm, diamètre 60 mm, éluant : acétонитриле-eau (20/80 en volumes) contenant 0.1% d'acide trifluoroacétique ; débit 125 cm³/mn). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, concentrées 5 sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 870 mg de N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide tris trifluoroacétate sous forme de solide blanc fondant à 160°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d4, à une température de 363 K, δ en ppm) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 6H) ; 10 3,23 (q, J = 7,5 Hz : 4H) ; 3,47 (mt : 4H) ; 4,16 (s : 2H) ; 7,12 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,58 (s large : 1H) ; 7,87 (d, J = 8,5 Hz : 1H).

EXEMPLE 89

N-[5,6-diphényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

15 A 1 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 70, dans 150 cm³ de dioxane on ajoute 1.12 g d'acide phénylboronique, 1.55 g de carbonate de sodium dans 40 cm³ d'eau, 463 mg de tetrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et avec 100 cm³ d'eau puis 20 on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée et lavée avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression 25 d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 1.4 g de N-[5,6-

diphényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,86 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,42 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 5 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,74 (s : 2H) ; de 7,05 à 7,35 (mt : 10H) ; 7,71 (s : 1H) ; 7,89 (s : 1H) ; 10,57 (mf : 1H).

EI m/z = 485 M^+ .

m/z = 368 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

m/z = 357 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{OSi}]^+$.

10 N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 1.5 g de N-[5,6-diphényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 40 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 17.2 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.5 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le produit encore impur est purifié par HPLC (colonne Hypersil ; C₁₈, 5µm ; longueur 250 mm, diamètre 21 mm, éluant : méthanol-eau (70/30 en volumes) contenant 0.1% d'acide trifluoroacétique ; débit 10 cm³/mn) ; par concentration à sec des fractions contenant l'attendu, le résidu est repris avec 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 25

45°C) pour donner 100 mg de N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 210°C.

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; de 7,00 à 7,30 (mt : 10H) ; 7,40 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,43 (s large : 1H) ; 12,75 (mf : 1H).
- 5

EXEMPLE 90

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- On opère comme à l'exemple 62 ; à 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-
10 (triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58,
dans 50 cm³ de dioxane, on ajoute 456 mg d'acide 4-méthylphényleboronique, 560 mg
de carbonate de sodium, 20 cm³ d'eau distillée et 155 mg de tétrakis-
triphenylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 90 minutes puis on
laisse revenir à 20 °C puis le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de cérite
15 et au filtrat on ajoute 60 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique décantée est
lavée avec 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée
sur sulfate de magnésium. Après filtration, le filtrat est concentré à sec sous pression
réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est purifié par chromatographie sous pression
d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre
20 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes).
Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression
réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 880 mg de N-[6-
chloro-5-(4-méthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-
butanamide sous forme d'une poudre blanc cassé.
25 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t , J
= 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,64 (mt : 2H) ; 2,39 (s : 3H) ; 2,39 (t , J = 7
Hz : 2H) ; 3,56 (t , $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,30 (mt : 4H) ; 7,87 (s : 1H) ; 7,99
(s : 1H) ; 10,59 (mf : 1H)

EI m/z = 457 M⁺.

m/z = 340 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 329 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 5 A 870 mg de N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 11,4 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite chauffé au reflux pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 20 cm³ d'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée avec 2 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est repris dans 10 cm³ d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté puis séché sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C) pour donner 195 mg de N-[6-chloro-5-(4-méthylphényle)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une poudre beige.
- 10
- 15

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz ; 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; de 2,30 à 2,50 (mt : 2H) ; 2,38 (s : 3H) ; 7,28 (mt : 4H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

20 EI m/z = 327 M⁺.

m/z = 257 [M - C₄CH₆O]⁺.

EXAMPLE 91

N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-5-phényl-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 100 cm³ de dioxane on ajoute 306 mg d'acide phénylboronique, 427 mg de carbonate de sodium dans 30 cm³ d'eau, 248 mg de tétrakis-triphénylphosphine 5 palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle, 100 cm³ d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 100 cm³ d'eau et par 100 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa-50°C) pour donner 2,5 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1 g de N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,94 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,09 (s : 2H) ; 5,71 (s : 2H) ; 6,92 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 20 7,00 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,66 (s : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 10,54 (mf : 1H).

EI m/z = 591 M⁺.

m/z = 474 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

25 A 1 g de N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 40 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 10,1 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux

pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est 5 séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 650 mg de N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

10

15

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,91 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,05 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,36 (s : 1H) ; 7,80 (s : 1H) ; 10,42 (s large : 1H) ; 12,70 (s large : 1H).

EI m/z = 461 M⁺.

m/z = 391 [M - C₄CH₆O]⁺

m/z = 300 [391 - C₆H₅CH₂]⁺

N-[5-phénvl-6-(4-hydroxyphénvl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

20 A 650 mg de N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment on ajoute 10 cm³ d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 3 heures. On ajoute au milieu 3 cm³ de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 15 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et on lave 25 avec 2 fois 50 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 50 cm³ d'eau et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec

sous pression réduite pour donner 0.6 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous 5 pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 5 cm³ d'acétate d'éthyle et par 5 cm³ d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 200 mg de N-[5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 6,94 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,09 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 3H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,77 (s : 1H) ; 9,40 (mf : 1H) ; 10,40 (s large : 1H) ; 12,67 (mf : 1H).

EXEMPLE 92

N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

A 7.5 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58, dans 225 cm³ de dioxane, on additionne 5.11 g de bis(pinacolato)diborane, 277 mg de bis(dibenzylidèneacétone) palladium puis 2.48 g d'acétate de potassium et enfin 330 mg de tricyclohexylphosphine. Le milieu est 20 porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 100 cm³ d'eau, par 100 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) pour donner 11.2 g de brut qui est purifié par chromatographie sous 25 pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 6.16g de N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-

indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile orange. Le produit est utilisé directement.

N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- 5 A 2 g de N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)- 1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 100 cm³ de dioxane, on ajoute 246 mg de 4-bromonitrobenzene, 1,2 g de carbonate de sodium dans 20 cm³ d'eau et 365 mg de tetrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 20 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de cérite, la phase organique décantée, lavée avec 100 cm³ d'eau, avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le brut est purifié par chromatographie
- 10 sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 690 mg de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de
- 15 cristaux jaunes.
- 20

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,72 (s : 2H) ; 7,74 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,01 (s : 1H) ; 8,09 (s : 1H) ; 8,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 10,70 (mf : 1H).

25 EI m/z = 488 M⁺.

m/z = 371 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 360 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

m/z = 73 [Si(CH₃)₃]⁺

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- A 3 g de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 135 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 36,8 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane puis le milieu est porté au reflux pendant 18 heures et on laisse ensuite revenir à température ambiante pour ajouter 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 100 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 35 cm³ d'éther diisopropyle, filtré sur verre fritté puis lavé successivement avec 2 fois 20 cm³ d'éther diisopropyle. Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 88 mg de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux jaunes fondant à 260°C.
- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz ; 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,73 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,72 (s : 1H) ; 7,96 (s : 1H) ; 8,34 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 10,58(s large : 1H) ; de 12,50 à 13,20 (mf très étalé : 1H).

EXEMPLE 93

25 N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- A 0,93 g de N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm³ d'acide acétique on ajoute 845 mg de zinc en

poudre puis 1 heure après, à nouveau 845 mg de zinc ; le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de céelite et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau et la phase organique est décantée, lavée successivement avec 75 cm³ d'eau et avec 50 cm³

5 d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec pour donner 480 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont

10 réunies et le solide trituré dans 10 cm³ d'éther diéthylique, filtré, lavé avec 2 fois 5 cm³ d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 110 mg de N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide ocre.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,36 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,21 (mf : 2H) ; 6,63 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,06 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,58 (s : 1H) ; 7,72 (s : 1H) ; 10,42 (s large : 1H) ; 12,71 (mf : 1H).

EI m/z = 328 M⁺.
 m/z = 284 [M - C₃H₆]⁺.
 m/z = 258 [M - C₄CH₆O]⁺.

20 **EXEMPLE 94**

N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-vyl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 58, dans 75 cm³ de dioxane, on ajoute 504 mg d'acide 4-éthylphényleboronique, 664 mg de carbonate de sodium dans 20 cm³ d'eau distillée et 202 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir la température à l'ambiance pour ajouter 75

cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau et le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est décanté et la phase organique est lavée successivement avec 50 cm³ d'eau, avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 50 °C) pour donner 1,1 g de N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide (sous forme d'une huile jaune).

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,93 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,26 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,64 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,69 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 7,33 (mt : 4H) ; 7,89 (s : 1H) ; 8,00 (s : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

- EI m/z = 471 M⁺.
- m/z = 354 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺
- m/z = 343 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.
- N-[6-chloro- 5-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide**
- 20 A 1,1 g de N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide (lot P-31335-046-2) précédemment décrit, dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 14 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle; puis la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium.

- magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 20 cm³ d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé 2 fois avec 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 440 mg de N-(6-chloro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 240 °C.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,24 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,67 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,31 (mt : 4H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,48 (mf : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 95

- 15 N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- A 2 g de N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit dans l'exemple 58, dans 100 cm³ de dioxane, on ajoute 1.54 g d'acide 4-benzyloxyphénylboronique, 1.32 g de carbonate de sodium dans 20 cm³ d'eau et 404 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir la température à l'ambiante pour ajouter 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau et le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de cellite. Le filtrat est décanté et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm³ d'eau puis avec 75 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous

pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 50 cm³ de cyclohexane, filtré, lavé par 2 fois 25 cm³ de cyclohexane et séché sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C) pour donner 2,35 g de N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 130°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,54 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,18 (s : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,86 (s : 1H) ; 7,98 (s : 1H) ; 10,61 (mf : 1H).

N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.1 g de N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 25,1 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 30 cm³ d'éther diisopropylique, filtré sur verre fritté et lavé 2 fois avec 20 cm³ d'éther diisopropylique. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 1,3 g de N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 230 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,93 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,37 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 5,18 (s : 2H) ; 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,44 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,51 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,64 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,48 (s large : 1H) ; 12,80 (mf : 1H).

EXEMPLE 96

N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1,1 g de N-[6-chloro-5-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé à l'exemple 95, on ajoute 20 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 30 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 30 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et par 100 cm^3 d'eau et la phase organique est lavée avec 2 fois 75 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 70 cm^3 d'eau et 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 1,44 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 20 cm^3 d'éther diisopropylque, filtré, lavé par 3 fois 10 cm^3 d'éther diisopropylque puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 210 mg de N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,92 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,37 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,61 (s : 1H) ; 7,77 (s : 1H) ; 9,57 (mf : 1H) ; 10,45 (s large : 1H) ; 12,76 (mf : 1H).

EI $m/z = 329$ M^+ .

m/z = 259 [M - C₄CH₆O]⁺.

EXEMPLE 97

N-[5,6-bis 4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 5 A 1.35 g de N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit à l'exemple 70, dans 100 cm³ de dioxane, on ajoute 1.9 g d'acide 4-benzoyloxyphényleboronique, 1.63 g de carbonate de sodium dans 20 cm³ d'eau distillée et 500 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on laisse revenir la température à l'ambiante pour ajouter 100
- 10 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau et le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, lavée avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel
- 15 de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa ; 50 °C) pour donner 1.96 g de N-[5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile
- 20 orangée à 70% de pureté et utilisée telle quelle pour l'essai suivant.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,06 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,10 (mt : 4H) ; 5,71 (s large : 2H) ; de 6,90 à 7,00 (mt : 4H) ; 7,04 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,64

25 (s : 1H) ; 7,81 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H).

EI m/z = 697 M⁺.

m/z = 580 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 91 [C₆H₅CH₂]⁺

N-[5,6-bis[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1,9 g de N-[5,6-bis[4-(phényleméthoxy)phényl]-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 100 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 16,3 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté au reflux pendant 18 heures puis on laisse ensuite revenir à température ambiante et on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C); le résidu est repris avec 25 cm³ d'éther diisopropyle, filtré sur verre fritté et lavé 2 fois avec 20 cm³ d'éther diisopropyle. Après séchage sous pression réduite (90 Pa ; 50 °C), on obtient 700 mg de N-[5,6-bis 4-[(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 140 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s large : 4H) ; de 6,85 à 7,00 (mt : 4H) ; 7,01 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 10H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,74 (s : 1H) ; 10,39 (s large : 1H) ; 12,67 (s large : 1H).

25 **EXEMPLE 98**

N-[5,6-bis (4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 700 mg de N-[5,6-bis[4-(phényleméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 97, on ajoute 10 cm³ d'iode de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 30 cm³ de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 15 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée 2 fois avec 75 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 900 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 20 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 3 cm³ d'acétate d'éthyle puis par 2 fois 10 cm³ d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 220 mg de N-[5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche fondant à 180°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 6,55 à 6,70 (mt : 4H) ; 6,86 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 6,94 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,68 (s : 1H) ; 9,34 (mf : 2H) ; 10,36 (s large : 1H) ; 12,60 (mf : 1H).

EXEMPLE 99

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.25 g de N-[5-bromo-6-[4-(phényleméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 125 cm³ de dioxane on ajoute 353 mg d'acide 3-furylboronique, 624 mg de carbonate de sodium dans 25 cm³ d'eau, 311 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute

100 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 75 cm³ d'eau et par 75 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2,6 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1 g de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux couleur crème.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,15 (s : 2H) ; 5,68 (s : 2H) ; 6,07 (mt : 1H) ; 7,04 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 6H) ; 7,55 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 7,61 (s : 1H) ; 7,91 (s : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

EI m/z = 581 M⁺

m/z = 464 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

20 A 1 g de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 75 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 10.3 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydropurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1,4 g de brut qui

est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est 5 séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 530 mg de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 5,15 (s : 2H) ; 6,07 (s large : 1H) ; 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,60 (mt : 6H) ; 7,31 (s : 10 2H) ; 7,86 (s : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

EI $m/z = 451$ M^+ .

$m/z = 381$ $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}]^+$.

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-hydroxyphényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 500 mg de N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm^3 d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 25 cm^3 de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 10 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm^3 d'acétate d'éthyle et 15 50 cm^3 de tétrahydrofurane puis la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm^3 d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 950 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un 20 mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 5 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 1 cm^3 d'acétate d'éthyle 25 puis par 20 cm^3 d'éther diéthylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 10 mg de N-

[5-(3-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de poudre blanche fondant à 185°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,40 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 6,07 (s large : 1H) ; 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,27 (s large : 2H) ; 7,52 (mt : 1H) ; 7,83 (s : 1H) ; de 9,40 à 9,65 (mf : 1H) ; 10,33 (mf : 1H) ; de 12,50 à 12,75 (mf : 1H).

DCI m/z = 362 [M+H] $^+$

EXEMPLE 100

N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-

(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 100 cm³ de dioxane on ajoute 379 mg d'acide 4-éthylphénylboronique, 428 mg de carbonate de sodium dans 30 cm³ d'eau, 259 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 75 cm³ d'eau et par 75 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.7 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 850 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux gris.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,07 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,94 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,18 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,10 (s : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,11 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,63 (s : 1H) ; 7,82 (s : 1H) ; 10,50 (mf : 1H).

EI m/z = 619 M^+

m/z = 502 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

m/z = 91 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$

10 N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 850 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 8,3 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1,5 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 660 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux gris.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,17 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J =

7,5 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 4H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 5H) ; 7,34 (s : 1H) ; 7,76 (s : 1H) ; 10,36 (mf : 1H) ; 12,66 (mf : 1H).

5 EI m/z = 489 M⁺

m/z = 419 [M - C₄CH₆O]⁺

N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 600 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm³ d'iode de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 30 cm³ de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 5 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La 10 phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 650 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont 15 réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu repris avec 15 cm³ d'éther diisopropylque, filtré, lavé par 5 cm³ d'acétate d'éthyle puis par 10 cm³ d'éther diisopropylque et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 180 mg de N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de 20 cristaux crème fondant à 225°C.
- 25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,17 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,58 (q, J = 7,5 Hz : 2H) ; 6,63 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,95 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,00 (d, J = 8,5

Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,31 (s : 1H) ; 7,74 (s : 1H) ; 9,36 (mf : 1H) ; 10,35 (s large : 1H) ; 12,61 (mf : 1H).

EXEMPLE 101

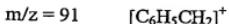
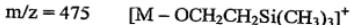
N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylethoxy)phényl]-1-[[2-

(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylethoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 100 cm³ de dioxane on ajoute 371 mg de 3-pyridyldiéthylborane, 428 mg de carbonate de sodium dans 30 cm³ d'eau, 258 mg de tétrakis-triphénylphosphine 10 palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Au milieu réactionnel on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle, 100 cm³ d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, lavée successivement par 75 cm³ d'eau et par 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour 15 donner 1,6 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 700 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylethoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,85 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,11 (s : 2H) ; 5,73 (s : 2H) ; 6,96 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,31 (dd large, J = 7,5 et 5 Hz : 1H) ; 7,50 (ddd, J = 7,5 – 2,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,72 (s : 1H) ; 7,92 (s : 1H) ; 8,31 (d large, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,43 (dd, J = 5 et 2 Hz : 1H) ; 10,57 (mf : 1H).

EI m/z = 592 M⁺



N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 700 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[2-triméthylsilyl]éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 7,1 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 75 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 850 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 460 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux crème.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,08 (s : 2H) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,09 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,29 (dd large, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 6H) ; 7,40 (s : 1H) ; 7,86 (s : 1H) ; 8,28 (d large, J = 2 Hz : 1H) ; 8,41 (dd, J = 4,5 et 2 Hz : 1H) ; 10,42 (mf : 1H) ; 12,76 (mf : 1H).

EI m/z = 462 M⁺.



N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 460 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm³ d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. L'insoluble est filtré, lavé par 2 fois 20 cm³ d'éther diéthylique et repris par 50 cm³ de tétrahydrofurane, 25 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 100 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10%, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 330 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes).
- Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris avec 10 cm³ d'éther diisopropyllique, filtré, lavé par 3 fois 5 cm³ d'éther diisopropyllique, par 5 cm³ d'acétate d'éthyle puis par 10 cm³ d'éther diisopropyllique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 90 mg de N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux crème fondant à 165°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,66 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,96 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,30 (dd, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,38 (s : 1H) ; 7,49 (dt, J = 7,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,85 (s : 1H) ; 8,28 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 8,41 (dd, J = 4,5 et 2 Hz : 1H) ; 9,46 (mf : 1H) ; 10,45 (mf : 1H) ; 12,74 (mf : 1H).

EXEMPLE 102

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1.25 g de N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 63, dans 125 cm³ de dioxane on ajoute 353mg d'acide 2-furylboronique, 624 mg de carbonate de sodium dans 25 cm³ d'eau, 311 mg de tetrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 18 heures puis on ajoute 611 mg de 2-furan-2-yl-4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolane et on poursuit le chauffage 4

heures à reflux. Au milieu réactionnel on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, lavée par 75 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2 g d'une huile qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75/25 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.20 g de N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide beige.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,17 (s : 2H) ; 5,61 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 5,68 (s large : 2H) ; 6,38 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,07 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,19 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,50 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (s : 1H) ; 7,61 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 8,20 (s : 1H) ; 10,58 (mf : 1H).

EI m/z = 581 M⁺.

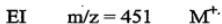
m/z = 464 [M – OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

20 m/z = 91 [C₆H₅CH₂]⁺

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

A 1.20 g de N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 12.4 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée

- en hydrogénocarbonate de sodium et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1,5 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel 5 de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 750 mg de N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,16 (s : 2H) ; 5,60 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 6,37 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,06 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,20 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,43 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,51 (d large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 8,15 (s : 1H) ; 10,44 (mf : 1H) ; 15 12,73 (mf : 1H).



N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 750 mg de N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide décrit précédemment, on ajoute 10 cm³ d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 18 heures. On ajoute au milieu 40 cm³ de méthanol et on rechauffe au reflux pendant 10 minutes puis on concentre le milieu réactionnel à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ de tétrahydrofurane et la phase organique est lavée avec 2 fois 75 cm³ d'une 20 solution de thiosulfate de sodium à 10% puis avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 700 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne 25

- de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 2.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris avec 3 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré, lavé par 2 cm³ d'acétate d'éthyle puis par 15 cm³ d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 10 mg de N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 5,58 (d, J = 3,5 Hz : 1H) ; 6,38 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,80 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,08 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,26 (s : 1H) ; 7,59 (s large : 1H) ; 8,14 (s : 1H) ; 9,54 (mf : 1H) ; 10,44 (mf : 1H) ; 12,70 (mf : 1H).

EXAMPLE 103

N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

- A 4 g de N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide décrit à l' exemple 58, dans 50 cm³ d'acetonitrile on ajoute 418 mg de tétrafluoroborate de nitronium à 0°C et laisse sous agitation pendant 4 heures. On ajoute au milieu réactionnel 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est lavée par 2 fois 40 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 40 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 840 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 20 mg de N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide jaune fondant à plus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,97 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,44 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 8,70 (s : 1H) ; 10,80 (mf : 1H) ; 13,63 (mf : 1H).

EI m/z = 360 M^+ .

5 m/z = 290 $[\text{M} - \text{C}_4\text{CH}_6\text{O}]^+$.

EXEMPLE 104

N-(6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 1.65 g d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile, dans 50 cm³ de 10 diméthylformamide on ajoute goutte à goutte une solution de 1.1 g de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 40, dans 180 cm³ de diméthylformamide en 3 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et repris avec 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par 150 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, 15 filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 6 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 7.3 g de N- 20 [6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,82 (t , $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,96 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,41 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,56 (t , $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,66 (s : 2H) ; 7,22 (ddd, $J = 11 - 9$ et 7 Hz : 1H) ; 7,69 (dd large, $J = 9$ et 4,5 Hz : 1H) ; 10,60 (mf : 1H).

EI m/z = 369 M^+ .

m/z = 252 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 241 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

- 5 A 1 g de N-[6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 30 cm³ de chloroforme, on ajoute 0.87 cm³ de pyridine, puis additionne 0.56 cm³ de brome et on chauffe au reflux la nuit. On ajoute au milieu réactionnel 50 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10%. Après 10 minutes d'agitation, l'insoluble est éliminé par
10 filtration sur verre fritté et la phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le brut, 1.1 g, est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en
15 éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient après séchage (90 Pa ; 45°C), 230 mg de N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'huile incolore.
- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; de 7,40 à 7,65 (mt : 5H) ; 7,82 (d large, J = 7 Hz : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 447 M⁺.

25 m/z = 330 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

m/z = 319 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 700 mg de N-[5-bromo-6,7-difluoro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 30 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 9,4 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; après refroidissement on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis la phase organique est lavée successivement avec 75 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 850 mg de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est repris par 8 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 3 cm³ d'éther diisopropylique, séché sous pression réduite (90 Pa ; 45°C) pour donner 200 mg de N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 220°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 8,03 (dd, J = 6 et 2 Hz : 1H) ; 10,58 (s large : 1H) ; 13,56 (mf : 1H).

EXEMPLE 105N-[6-(4-cyanophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 500 mg de N-[6-bromo-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé comme décrit à l'exemple 51, dans 100 cm³ de dioxane, on ajoute 853 mg d'acide 4-cyanophénylboronique, 15 cm³ d'eau, 1,0 g de carbonate de sodium et 314 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel

est ensuite porté au reflux pendant 4 heures et dilué avec 70 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm³ d'eau distillée puis avec 2 fois avec 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à 5 sec sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu obtenu 2,0 g est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 1,0 g de N-[6-10 (4-cyanophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide jaune fondant à 136°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,58 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,76 (s : 2H) ; 7,53 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,95 à 8,05 (mt : 15 4H) ; 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,11 (s : 1H) ; 10,55 (mf : 1H).

N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

A 400 mg de N-[6-(4-cyanophényl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 10 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 3,0 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et 20 on chauffe à reflux pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est dilué avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique et lavée successivement avec 20 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, avec 2 fois 20 cm³ d'eau et avec 20 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression 25 réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant avec un gradiant chlorure de méthylène-méthanol (100/0 à 98/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous

pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient 120 mg de N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide fondant à 242°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,42 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,74 (s large : 1H) ; 7,92 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,96 (s : 4H) ; 10,37 (mf : 1H) ; 12,81 (mf : 1H).

EXEMPLE 106

N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

A une suspension de 500 mg de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 40, dans 30 cm³ d'acétonitrile et refroidie à 0°C on ajoute 555

10 mg de tétrafluoroborate de nitronium. Après 30 minutes de réaction, on ajoute au milieu réactionnel 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 630 mg d'une huile brune. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa , 45°C); pour donner 300 mg de N-

15 (6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux jaunes fondant à 255°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,45 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 8,89 (dd, $J = 6,5$ et 2 Hz : 1H) ; 10,94 (mf : 1H) ; 14,05 (mf étalé : 1H).

25 EI m/z = 284 M^+ .

m/z = 214 $[\text{M} - \text{C}_4\text{CH}_6\text{O}]^+$.

EXEMPLE 107N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1,15 g de N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide, préparé dans l'exemple 104, dans 150 cm³ de dioxane, on ajoute, 469 mg d'acide phénylboronique, 760 mg de carbonate de sodium dans 30 cm³ d'eau et 379 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et on chauffe au reflux pendant 4 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'eau et on filtre sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, 10 lavée avec 75 cm³ d'eau et avec 75 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2 g de brut sous forme d'une huile noire. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies, évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et séchées (90 Pa , 45°C); pour donner 1,1 g de N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'huile jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,05 (s : 9H) ; 0,84 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,43 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,59 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,69 (s : 2H) ; de 7,40 à 7,65 (mt : 5H) ; 7,82 (d large, J = 7 Hz : 1H) ; 10,64 (mf : 1H).

EI m/z = 445 M⁺.

m/z = 328 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

25 m/z = 317 [M - C₆H₁₂OSi]⁺.

N-(6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A 1.1 g de N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 50 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 14.8 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; la réaction étant incomplète 5 on rajoute 9.9 cm³ de la solution de fluorure de tétrabutylammonium et on poursuit le reflux pendant 18 heures. Après refroidissement on ajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 75 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ; la phase organique est décantée et lavée avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression 10 réduite (2,7 kPa ; 50°C) pour donner 1.3 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le solide obtenu est repris par 20 cm³ d'éther 15 diisopropylique, filtré sur verre fritté, lavé par 5 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'éther diisopropylique puis séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 340 mg de N-(6,7-difluoro-5-phényl)-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme d'un solide blanc cotonneux fondant à 224°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz : 20 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,41 (t, J = 7 Hz : 2H) ; de 7,40 à 7,60 (mt : 5H) ; 7,76 (d large, J = 6 Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H) ; de 13,00 à 13,90 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 284 M⁺

m/z = 245 [M - C₄CH₆O]⁺

EXAMPLE 108

25 5-Bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridine

A 717 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile, dans 50 cm³ de diméthylformamide on ajoute une solution de 2.6 g de 5-bromo-2-hydroxypyridine

dans 80 cm³ de diméthylformamide en 30 minutes et on laisse sous agitation 1 heure à température ambiante. Le diméthylformamide est éliminé sous pression réduite et le résidu est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau ; la phase organique est décantée, lavée par deux fois 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution saturée en

- 5 chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner une huile jaune. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont
10 réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 2,64 g de 5-bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-pyridine sous forme d'une huile jaune qui est utilisée telle quelle pour l'essai suivant.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : - 0,02 (s : 9H) ; 0,89 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,73 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,49 (s : 2H) ; 6,89 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,96 (dd, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,31 (d large, J = 2,5 Hz : 1H).

DCI m/z = 304 [M+H]⁺

N-[6-[6-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 1 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 56, dans 70 cm³ de dioxane, on ajoute 1,19 g de 5-bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridine préparé précédemment et à la solution jaune pâle on ajoute 201 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et 646 mg de carbonate de sodium dans 10 cm³ d'eau et on porte au reflux 3 heures. On dilue le
20 milieu réactionnel avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau et on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de cérite. La phase organique est décantée, lavée avec 50 cm³ d'eau, avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (2 kPa; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur
25

colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 0.45 g de N-[6-[6-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1[[2(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl] -1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une laque orange.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,00 (s : 9H) ; 0,83 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,93 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,41 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,56 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 3,79 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,59 (s : 2H) ; 5,74 (s large : 2H) ; 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,47 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,00 (s large : 1H) ; 8,18 (dd, $J = 8,5$ et 2,5 Hz : 1H) ; 8,61 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 10,53 (mf : 1H).

EI $m/z = 556$ M^+ .

$m/z = 439$ $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

15 $m/z = 73$ $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$

N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 0.73 g de N-[6-[6-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1[[2(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl] -1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 15 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 15.7 cm³ de fluorure de 20 tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on porte à reflux pendant 18 heures ; la réaction étant incomplète on poursuit le reflux pendant 18 heures. Après refroidissement on ajoute 60 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 30 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 30 cm³ d'eau et avec 30 cm³ d'une solution saturée en 25 chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour donner 1.3 g de brut qui est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50

- kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un gradient chlorure de méthylène-méthanol (95/5 à 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 270 mg de produit encore impur qui est repurifié par
- 5 HPLC (colonne X Terra ; C₁₈, 5µm ; longueur 100 mm, diamètre 30 mm, éluant : méthanol-eau (70/ 30 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm³/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu et séchage (90 Pa ; 45°C) on obtient 40 mg de N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide fondant à plus de 260°C.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,98 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 6,47 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 7,25 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,52 (s large : 1H) ; 7,77 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,81 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,90 (dd, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H) ; 10,30 (s large : 1H) ; 11,83 (mf : 1H) ; 12,62 (mf : 1H).
- 15 EI m/z = 296 M⁺.
m/z = 226 [M - C₄CH₆O]⁺.
- EXEMPLE 109**
- N-[6-(2,2-diphényl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide**
- 20 A 1.2 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 56, dans 80 cm³ de dioxane, on ajoute 1.38 g de 5-bromo-2,2-diphényl-1,3-benzodioxole préparé selon le brevet européen EP 303172A2 et à la solution jaune pâle on ajoute 242 mg de tétrakis-triphénylphosphine palladium et 688 mg de
- 25 carbonate de sodium dans 10 cm³ d'eau et on porte au reflux 4 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau puis on filtre sur verre fritté garni de cérite. Le filtrat est décanté et la phase organique est lavée avec

50 cm³ d'eau et avec 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4.5 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 840 mg de N-[6-(2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide orange collant.

10 EI m/z = 605 M⁺.

m/z = 488 [M – OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate

A 0.8 g de N-[6-(2,2-diphényl-1,3-benzodioxole-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé
15 précédemment, on ajoute 10 cm³ d'iodure de triméthylsilyle et on chauffe au reflux 3 heures puis on ajoute avec précaution 50 cm³ de méthanol et on poursuit le reflux 15 minutes. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et repris avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'une solution de thiosulfate de sodium à 10% ; l'insoluble formé est éliminé par filtration et le filtrat 20 est décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un gradient chlorure de méthylène-méthanol ammoniacal 7N (97/3 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont 25 réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; pour donner 150 mg de produit encore impur qui est repurifié par HPLC (colonne X Terra ; C₁₈, 5µm ; longueur 100 mm, diamètre 30 mm, éluant :gradient acetonitrile-eau (15/85 à 45/55 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm³/mn). Après concentration des fractions contenant l'attendu et séchage (90 Pa ; 45°C) on obtient

30 mg de N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate, sous forme d'une poudre marron fondant à 236°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 6,85 (d, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,01 (dd, $J = 8$ et 2 Hz : 1H) ; 7,10 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,26 (d large, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,46 (s large : 1H) ; 7,79 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; de 8,80 à 9,30 (mf étalé : 2H) ; 10,29 (s large : 1H) ; 12,57 (mf : 1H).

EI m/z = 311 M⁺.

m/z = 241 [M - C₄CH₆O]⁺.

10 EXEMPLE 110

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 1g de N-[6-chloro-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit, dans 30 cm³ de dioxane, on additionne 677 g d'acide 1,3-benzodioxol-5-yl-boronique, 1,24g de fluorure de césum puis 13.5 mg d'acétate de palladium et enfin 31 mg de biphenyl-2-dicyclohexylphosphine-2-(N,N-diméthylamino). On chauffe ensuite vers 94°C pendant 15 heures puis on laisse ensuite revenir à 19°C puis on filtre le milieu réactionnel sur verre fritté garni de célite. On rince avec de l'acétate d'éthyle puis on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) ; les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). On obtient 620 mg de N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(2-(triméthylsilyl)éthoxy)méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'une huile collante jaune clair

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,41 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,56 (t, $J = 8$ Hz : 2H) ; 5,74 (s large : 2H) ; 6,10 (s : 2H) ; 7,05 (d, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,27 (dd, $J = 8$ et 2 Hz : 1H) ; 7,37 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 7,42 (dd large, $J = 9$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,86 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 7,89 (s large : 1H) ; 10,45 (mf : 1H).

EI m/z = 493 M $^{+}$.

m/z = 336 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃] $^{+}$

m/z = 325 [M - C₆H₁₂OSi] $^{+}$.

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 A 600 mg de N-[6-(benzodioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide précédemment décrit dans 12 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 2 cm³ de fluorure de tétrabutylammonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu est ensuite porté à 67°C pendant 16 heures. On laisse ensuite revenir à 19°C et on ajoute 60 cm³ d'acétate d'éthyle puis on lave ensuite avec 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec 2 fois 30 cm³ d'eau distillée et enfin avec 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, filtre sur verre fritté et évapore sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Après séchage (90 Pa ; 50 °C), on obtient 260 mg de N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme d'un solide blanc fondant à 240 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,40 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 6,09 (s : 2H) ; 7,03 (d, $J = 8$ Hz : 1H) ;

7,21 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 7,30 (dd large, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,31 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,55 (s large : 1H) ; 7,82 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 10,31 (s large : 1H) ; 12,63 (s large : 1H).

EI m/z = 323 M⁺.

5 m/z = 253 [M - C₄CH₆O]⁺.

EXEMPLE 111

N-[7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A une solution de 500 mg de N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 106 dans 10 cm³ de diméthylsulfoxyde, on ajoute 1,11 cm³ de phénéthylamine et on chauffe au reflux 1 heure. Le milieu réactionnel est repris par 10 50 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 4 fois 35 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 1,5 g d' huile. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 15 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 30 cm³ d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté, lavé par 2 fois 20 cm³ d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 50 °C) pour donner 360 mg 20 de N-[7-fluoro-5-nitro-6-[(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de cristaux marron fondant à 212 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 2,93 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,76 (mt : 2H) ; 7,03 (mt : 1H) ; de 7,15 à 7,40 (mt : 5H) ; 8,85 (s : 1H) ; 10,73 (s large : 1H) ; 13,10 25 (mf : 1H).

EI m/z = 385 M⁺.

m/z = 294 [M - CH₂C₆H₅]⁺

m/z = 224 [294 - C₄CH₆O]⁺

EXEMPLE 112

N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

- 5 On opère comme à l'exemple 110, à partir de 500 mg de N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 106, de 10 cm³ de diméthylsulfoxyde, de 0,77 cm³ de morpholine et on chauffe au reflux 1 heure. Le milieu réactionnel est repris par 75 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec 2 fois 75 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 1 g de solide marron. Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 30 cm³ d'éther diéthylique, filtré sur verre fritté, lavé par 2 fois 20 cm³ d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 50 °C) pour donner 280 mg de N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux marron fondant à 250 °C
- 10
- 15
- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,16 (mt : 4H) ; 3,69 (t, J = 4 Hz : 4H) ; 8,30 (s large : 1H) ; 10,75 (mf : 1H) ; 13,68 (mf : 1H).

EI m/z = 351 M⁺

m/z = 334 [M - OH]⁺

25 EXEMPLE 113

N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

A une solution de 1.1 g de N-(7-fluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé dans l'exemple 112, dans 50 cm³ de méthanol, on ajoute 200 mg de palladium à 3% sur charbon et 1 g de formiate d'ammonium et on laisse agiter à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté garni de 5 célite et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange chlorure de méthylène-méthanol (97.5/2.5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) et le résidu est 10 repris dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré sur verre fritté, lavé avec 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle et avec 10 cm³ d'éther diéthylique puis séché (90 Pa ; 50 °C) pour donner 306 mg de N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blanc fondant à 180 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 15 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,34 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,04 (mf étalé : 4H) ; 3,77 (mf : 4H) ; 4,95 (s large : 2H) ; 6,55 (s : 1H) ; 10,03 (mf : 1H) ; 13,57 (mf : 1H).

EI m/z = 321 M⁺

m/z = 306 [M - CH₃]⁺

EXEMPLE 114

20 **N-(5-bromo-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide**

A une suspension refroidie à 5°C de 900 mg de N-(5-amino-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide préparé comme précédemment, dans 9 cm³ d'eau et 0.94 cm³ d'acide bromhydrique à 48% on ajoute goutte à goutte une solution de 213 mg de nitrite de sodium dans 9 cm³ d'eau et on agite à 0°C. Cette suspension est 25 additionnée par petites portions à une solution au reflux de 482 mg de bromure cuivreux, 4.5 cm³ d'eau et 4.5 cm³ d'acide bromhydrique à 48%. Le reflux est maintenu pendant 45 minutes puis le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté puis

dissout dans 75 cm³ de tétrahydrofurane et purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (5 2 kPa ; 50°C) et le résidu est repris dans 10 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré et lavé par 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle et par 20 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage 90 Pa ; 45°C) on obtient 60 mg de N-(5-bromo-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de cristaux blancs fondant à 240°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,96 (t, J = 7,5 Hz ; 10 3H) ; 1,66 (m:t : 2H) ; 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,16 (mf : 4H) ; 3,76 (mf : 4H) ; 7,96 (s : 1H) ; 10,48 (mf : 1H) ; 13,20 (mf : 1H).

EI m/z = 384 M⁺.

m/z = 314 [M - C₄CH₆O]⁺.

EXEMPLE 115

15 N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

A 2.1 g de 7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole-3-amine préparé comme dans le brevet WO0222608, dans 20 cm³ de pyridine, on ajoute 1.0 cm³ de chlorure de butyryle après avoir refroidi vers 3°C puis on laisse à température ambiante pendant 76 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et 20 le résidu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et par 20 cm³ d'eau. La phase organique est lavée avec 2 fois 20 cm³ d'eau distillée puis avec 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel 25 de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient

après séchage (90 Pa ; 40°C), 875 mg de N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide sous forme de solide rose fondant à 220°-222°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 0,98 (t , $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,42 (t , $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,31 (dd, $J = 8,5$ et 6 Hz : 1H) ; 7,82 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 10,59 (mf : 1H) ; de 13,50 à 14,20 (mf étalé : 1H).

EI $m/z = 289$ M^+

$m/z = 270$ $[\text{M} - \text{F}]^+$

$m/z = 219$ $[\text{M} - \text{C}_4\text{CH}_6\text{O}]^+$.

EXEMPLE 116

10 6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine:

A 2,0 g de 4-bromo-2,3,5,6-tetrafluorobenzonitrile dans 40 cm³ d'éthanol absolu, on additionne 1,14 cm³ d'hydrazine monohydratée. On chauffe au reflux pendant 18 heures puis on ajoute 30 cm³ d'eau distillée et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et

15 10 cm³ d'eau et la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 2,1 g de 6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine sous forme d'un solide beige.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 5,52 (s : 2H) ; de 12,10 à

20 12,90 (mf étalé : 1H).

EI $m/z = 265$ M^+

$m/z = 236$ $[\text{M} - \text{HN}_2]^+$

$m/z = 186$ $[\text{M} - \text{Br}]^+$.

N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

- A 2.1 g de 6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine préparé précédemment, dans 20 cm³ de pyridine, on ajoute 0.82 cm³ de chlorure de butyryle après avoir refroidi vers 3°C puis on laisse à température ambiante pendant 76 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) et le résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle, 100 cm³ de tétrahydrofurane et par 40 cm³ d'eau. La phase organique est lavée avec 2 fois 40 cm³ d'eau distillée puis avec 40 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (2 kPa ; 40°C), le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 40°C) ; on obtient après séchage (90 Pa ; 40°C), 0.53 g de N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide sous forme de solide rose fondant à 255°-257°C.
- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,66 (mt : 2H) ; 2,36 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 10,26 (mf : 1H) ; de 13,50 à 14,40 (mf étalé : 1H).

EI m/z = 335 M⁺.

m/z = 265 [M - C₄CH₆O]⁺.

20 EXEMPLE 117

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- A 1.0 g de N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé dans l'exemple 56, dans 50 cm³ de dioxane, on ajoute 0.45 g de 2-amino-5-bromopyridine et à la solution jaune pâle on ajoute 142 mg de dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium, dichlorométhane et 646 mg de carbonate

de sodium dans 10 cm³ d'eau et on porte au reflux 2 heures. On dilue le milieu réactionnel avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau puis on filtre sur verre fritté garni de célite. Le filtrat est décanté et la phase aqueuse est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, 5 filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut obtenu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3 cm), en éluant par un mélange gradient cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 à 50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) pour 10 donner 0,53 mg de N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide, sous forme de solide fondant à 138°C

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,09 (s : 9H) ; 0,83 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 0,97 (t, J = 7,5 Hz : 3H) ; 1,67 (mt : 2H) ; 2,39 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,70 (s : 2H) ; 6,12 (s : 2H) ; 6,57 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,37 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,80 à 7,90 (mt : 3H) ; 8,37 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,43 (mf : 1H).

EI m/z = 425 M⁺.

m/z = 308 [M - OCH₂CH₂Si(CH₃)₃]⁺

20 m/z = 297 [M - C₆H₁₂OSi]⁺

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, difluoroacétate

A 0,8 g de N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide préparé précédemment, dans 13 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 3,8 cm³ de fluorure de tétrabutylamonium en solution 1M dans le tétrahydrofurane et on chauffe au reflux 6 heures puis on ajoute 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 25 cm³ d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 25 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium,

filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le brut est purifié par HPLC (colonne X Terra ; C₁₈, 5µm ; longueur 50 mm, diamètre 21 mm, éluant : gradient acétonitrile-eau (5/95 à 95/5 en volumes) contenant 0.05% d'acide trifluoroacétique ; débit 20 cm³/mn). Après concentration des fractions contenant

- 5 l'attendu on obtient un solide qui est repris dans 10 cm³ d'éther diisopropylique et 2 cm³ d'acétonitrile, filtré, lavé par 5 cm³ d'éther diisopropylique et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 18 mg de N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide difluoroacétate, sous forme de cristaux blancs fondant à 230-235°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm) : 0,99 (t, J = 7,5 Hz : 10 3H) ; 1,69 (mt : 2H) ; 2,40 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 7,05 (d, J = 9,5 Hz : 1H) ; 7,33 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,65 (s large : 1H) ; 7,79 (mf : 2H) ; 7,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; 8,31 (dd, J = 9,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,36 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,37 (s large : 1H) ; 12,79 (mf : 1H).

EI m/z = 295 M⁺.

15 m/z = 225 [M - C₄CH₆O]⁺.

m/z = 43 [C₃H₇]⁺

EXEMPLE 118

2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

A 5 g de 6,7-difluoro-1H-indazole-3-amine, préparé dans l'exemple 40, dans 300 cm³ 20 de toluène on ajoute 5.0 g d'anhydride chloracétique et on chauffe au reflux pendant 18 heures. Le précipité apparu est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µm ; diamètre 4,5 cm), en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol (98/2 en volumes). Les fractions 25 contenant le produit attendu sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) puis séchées (90 Pa ; 45°C) pour donner 8,5 g de 2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide, sous forme d'une masse cristalline crème.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, à une température de 353 K, δ en ppm) : 4,37 (s : 2H) ; 7,11 (ddd, $J = 8,5 - 7,5$ et 5 Hz : 1H) ; 7,67 (dd large, $J = 7,5$ et 3 Hz : 1H) ; 10,65 (s large : 1H) ; 13,30 (mf : 1H).

EI m/z = 245 M^{+} .

5 m/z = 169 $[\text{M} - \text{C}_2\text{HOCl}]^{+}$.

m/z = 140 $[169 - \text{HN}_2]^{+}$

N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

On opère comme à l'exemple 75 à partir de 8,5 g de 2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide de 200 cm³ d'acétonitrile, de 8,8 cm³ de pipéridine. Le

10 milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 heure puis le précipité apparu est filtré sur verre fritté et les cristaux repris dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa ; 50°C). Le brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur colonne de gel de silice (

15 granulométrie 40-60 µm ; diamètre 3,5 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions contenant le produit attendu, sont réunies et évaporées sous pression réduite (2 kPa ; 50°C) ; le résidu est recristallisé dans un mélange de 50 cm³ de cyclohexane et de 16 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré et séché (90 Pa ; 45°C) pour donner 3,2 g de N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide sous forme de cristaux blancs

20 fondant à 158°C

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,42 (mt : 2H) ; 1,59 (mt : 4H) ; 2,52 (mt : 4H) ; 3,19 (s : 2H) ; 7,13 (ddd, $J = 10,5 - 9$ et 7 Hz : 1H) ; 7,66 (dd large, $J = 9$ et 4,5 Hz : 1H) ; 10,14 (mf : 1H) ; 13,42 (mf : 1H).

DCI m/z = 295 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

25 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une

composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

5 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de 10 magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des 15 solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaisseurs, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme 20 solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propyléneglycol, un polyéthyléneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration 25 aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, 5 lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

L'invention a pour objet les composés et leur utilisation d'aminoindazoles de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies

10 neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le 15 syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer,

Comme activité anormale de kinase on peut citer par exemple celle de la PI3K, AKT, GSK3béta, des CDK's ...

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des maladies neurodégénératives, la maladie

20 d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, 25 l'immunodéficience et le cancer.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg

par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

5 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
10	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
15	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
20	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg

	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
5	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg	

EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

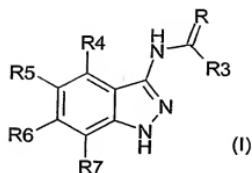
	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzyllique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
15	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....	q.s.p. 4 ml

La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies dans lesquelles un phosphorylation de la protéine Tau est impliquée par

administration d'un composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I)



dans laquelle

- 5 R est soit O, S ou NH

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryl fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN,

- 10 NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryl, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

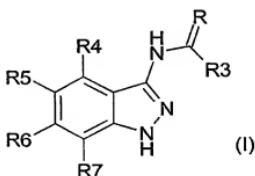
- 15 R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryl, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁,

SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par
 5 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un
 10 médicament.

2. Composés de formule (I)

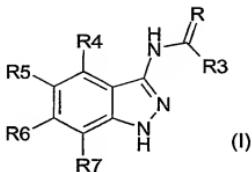


dans laquelle

R est soit O, S ou NH

- 15 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;
- 20 R4 et R7 sont hydrogène ;

- R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
- 5 (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11,
- 10 SR10, S(O)R10, SO₂R10, NSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN,
- 15 NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament.
- 20 3. Composés de formule (I)



dans laquelle

R est O

R4 et R7 sont H

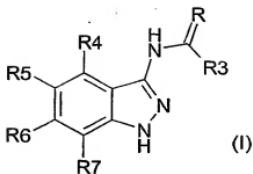
R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHSO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament.

4. Composés de formule (I)



dans laquelle

R est soit O, S ou NH

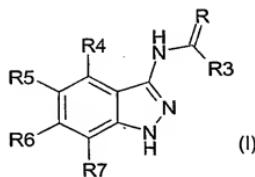
- 5 R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryl fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, 10 NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, aryle, hétéroaryl, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

- 15 R4, R5, R6 et R7 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, NHC(S)R₈, C(S)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, 20 NHSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-SO₂R₈, -SO₂-O-R₈, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryl, hétéroaryl(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, adamantyle, polycycloalkyles ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁₀, COOH, C(O)OR₁₀, -O-C(O)R₁₀, NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₁₀, C(O)NR₁₀R₁₁, NHC(S)R₁₀, C(S)NR₁₀R₁₁, SR₁₀, S(O)R₁₀, SO₂R₁₀, NHO₂R₁₀, SO₂NR₁₀R₁₁, -O-SO₂R₁₀, -SO₂-O-R₁₀, aryle, hétéroaryl, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 25 R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryl étant eux mêmes éventuellement substitués par

1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéroisomères et leurs mélanges, leurs
5 tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chlorobenzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide.

5. Composés de formule (I)



dans laquelle

R est soit O, S ou NH

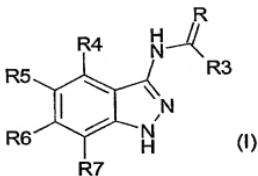
- R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR8, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, SR8,
5 S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, C(S)NR8R9, NHC(S)R8, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R4 et R7 sont hydrogène ;

- R5, R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant
10 hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9, NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, -O-SO₂R8, -SO₂-O-R8, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, cycloalkyle, hétérocycle, alkényle, alkynyle, adamantyle,
15 polycycloalkyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
20 R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
25 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables à l'exception de 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chloro-

benzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide.

6. Composés de formule (I)



15 dans laquelle

R est O

R4 et R7 sont H

R3 est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₈, COOH, C(O)OR₈, -O-C(O)R₈, NR₈R₉, NHC(O)R₈, C(O)NR₈R₉, SR₈, S(O)R₈, SO₂R₈, NSO₂R₈, SO₂NR₈R₉, C(S)NR₈R₉, NHC(S)R₈, -O-SO₂R₈, -SO₂-

O-R8, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R5 et R6 sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi les radicaux suivant hydrogène, halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, C(O)OR8, -O-C(O)R8, NR8R9,

- 5 NHC(O)R8, C(O)NR8R9, NHC(S)R8, C(S)NR8R9, SR8, S(O)R8, SO₂R8, NHSO₂R8, SO₂NR8R9, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, hétérocycle, cycloalkyle, alkényle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR10, COOH, 10 C(O)OR10, -O-C(O)R10, NR10R11, NHC(O)R10, C(O)NR10R11, NHC(S)R10, C(S)NR10R11, SR10, S(O)R10, SO₂R10, NHSO₂R10, SO₂NR10R11, -O-SO₂R10, -SO₂-O-R10, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R8, R9, R10, R11 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par

- 15 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables à l'exception de 3-(2-

- 20 nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-nitrobenzamido)indazole, 3-(4-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(5-chloro-2-nitrobenzamido)indazole, 3-(2-aminobenzamido)indazole, 3-(2-amino-4-chlorobenzamido)indazole, 3-(2-amino-5-chloro-benzamido)indazole, 3-(benzamido)indazole, 3-(4-methylbenzamido)indazole, 3-(4-chlorobenzamido)indazole, 3-(4-nitrobenzamido)indazole, 3-acetamido-indazole, N-(1H-indazol-3-yl)-butanamide, N-(1H-indazol-3-yl)-phenylacetamide, N-(1H-indazol-3-yl)-benzhydrylacetamide, 3-acetamido-indazole, 5-amino-3-acetamido-indazole, 3-(2-hydroxy-benzamido)indazole, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-furancarboxamide, N-(6-chloro-
- 25

1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide, N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-(hexyloxy)-benzamide, 3-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- benzamide, 4-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-benzamide, N-(5-nitro-1H-indazol-3-yl)-acetamide.

7. Composé selon la revendication 4 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
- Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
- (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle
- 10 (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle
- Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque
- Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
- Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
- Acide (2E) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
- 15 Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque
- Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque
- (2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- (2Z) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate
- 20 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle
- N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

- N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide
- (2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- (2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- (2Z) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- 5 (2Z) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide
- N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-propanamide
- (2E) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
- (2Z) N-[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
- 4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle
- 10 (2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
- (2Z) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide
- N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide
- N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 15 15 N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide
- N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 20 20 N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 5 N-[(6-furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[[6-(4-benzyloxy)phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide
- N-[[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 10 10 N-[6-(3-thienyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide
- N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide
- N-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
- N-[6-(2-chlorophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 15 15 N-[6-(4-ethylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-ethenylphenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(phenylmethyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-aminophenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 20 20 N-[6-(1-morpholino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-phenylethynyl]-phenyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(2-propenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

5 N-[6-chloro-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-(phenylamino)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-5-(2-phenylethenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylcarbonyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-hydroxyphenyl)-5-[3-(dimethylamino)-propynyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-thiophenecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridineacetamide

15 N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridinecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenacetamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3-pyridyneacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-chloro-acetamide

20 N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperazineacétamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-[(2-méthoxyéthyl)amino]-cyclohexanecarboxamide

4-amino-N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-1-piperidinecarboxamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-4-morpholinylcarboxamide

5 leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 4 à 5 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

Acide (2Z) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

10 (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoate d'éthyle

Acide 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

Acide (2Z) 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide (2E) 4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-buténoïque

Acide 4-[(5-bromo-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoïque

15 (2E) N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-3-buténamide, chlorhydrate

4-[(6-chloro-1H-indazol-3-yl)amino]-4-oxo-2-butanoate de méthyle

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

20 (2E) N-(6-bromo-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

(2E) N-(5-méthyl-1H-indazol-3-yl)-2-buténamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-propanamide

(2E) N-[6-(trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl)]-2-buténamide

4-[[6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle

(2E) N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-2-buténamide

5 N-[5-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-butanamide

N-[4-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-trifluorométhyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-propénamide

N-[5-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 N-[5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[4-iodo-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-phenyl-1H-indazol-3-yl]-butanamide

15 N-[6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-bromo-5-nitro-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[(6-furan-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-benzyloxy)phenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide

20 N-[6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenamide
- N-[[6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide
- N-[6-(3-thienyl)-1H-indazol-3-yl] butanamide
- N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-thiophenacétamide
- 5 N-[5-(3-fluoro-benzènesulfonylamino)-1H-indazol-3-yl]-benzamide
- N-[6-(2-phényléthyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide:
- N-[6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 10 N-[6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[(6-(1-propènyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2-pyridinecarboxamide
- N-[6-(4-fluorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- 15 N-[6-bromo-7-amino-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :
- N-[6-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide
- N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-3,5-dichlorobenzamide
- 20 N-[6-(4-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide, trifluoroacétate

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-benzenepropanamide

N-[[6-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

5 N-(5-amino-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-bromo-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-méthylpropylamide :

4-Chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

10 N-(5-phényl-6-chloro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-nitrophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

N-[6-(2-chlorophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

15 N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

20 N-[6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5,6-dibromo-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-1H-indazol-3-yl]-2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-fluorophényl)- 1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[[6-(4-aminophényl)-1H-indazol-3-yl]]-butanamide :

5 N-[6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-méthyl-1-pipérazineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-4-morpholineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1H-1,2,4-triazole-1-acétamide

10 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(cyclohexylamino)-acétamide

2-[(phényleméthyl)amino]-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)- 1H-azepine-1-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pipérazineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-acétamide

15 N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-thiomorpholine-4-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-pyrrolidineacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-acétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide, trifluoroacétate

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-1-cyclopropylaminoacétamide

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide, tris trifluoroacétate

N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-2-(2-diéthylamino-éthylamino)-acétamide,

N-[5,6-diphényl-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- 5 N-[6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- 10 N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 15 N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 20 N-[5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

N-[5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

5 N-[6-(4-cyanophényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-(6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazol-3-yl)-butanamide :

N-(6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, trifluoroacétate

10 N-[6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(5-bromo-7-fluoro-6-morpholino-1H-indazol-3-yl)-butanamide

15 N-[7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide, difluoroacétate

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

2-chloro-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

20 N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridineacétamide

son racémique, ses énantiomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

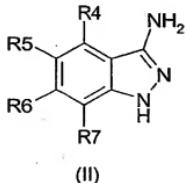
9. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une phosphorylation de la protéine Tau est observée.

11. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies neurodégénératives, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'imunodéficience et le cancer.

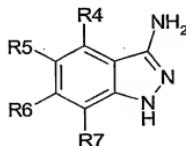
12. Médicament selon la revendication 11 caractérisé par le fait que la maladie neurodégénérative est soit la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale ou la maladie de Pick.

13. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R est oxygène caractérisé en ce que on effectue une acylation du dérivé aminé de formule (II) :



dans laquelle R4, R5, R6, R7 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

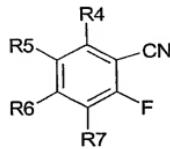
14. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R est un soufre caractérisé en ce qu'on effectue une thionation du dérivé où R est un oxygène et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.
- 5 15. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans la revendication 1 et pour lequel R est NH caractérisé en ce qu'on effectue une réaction du dérivé aminé de formule (II) avec un nitrile ou sel de Merwein



(II)

10 dans laquelle R4, R5, R6, R7 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

16. Procédé de préparation selon la revendication 13 et 15 caractérisé en ce que le dérivé de formule (II) est obtenu à partir du dérivé de formule (III) par réaction avec
15 de l'hydrazine



(III)

17. A titre de produits intermédiaires

3-amino-6-chloro-1-[(2-triméthylsilyléroxy)méthyl]-indazole

N-[[6-chloro-1-[(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-propénamide

N-[[6-chloro-1-(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[6-(3-pyridyl)-1-[(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[6-(3-pyridyl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

5 N-[[6-phenyl)-1-[(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[[6-furan-3-yl)-1-[(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[[6-(4-benzyloxy)phényle]-1-[(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-butanamide

N-[[6-(3,5-difluorophényle)-1-[(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]]-

10 butanamide

N-[[6-(3-thienyl)-1-[(2-triméthylsilylénethoxy)méthyl]-indazol-3-yl]] butanamide

N-[6-(2-phényléthyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)énethoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(méthylthio)phényle]-1-[[2-(triméthylsilyl)énethoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-

15 butanamide

N-[6-(4-méthoxyphényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)énethoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(trifluorométhoxy)phényle]-1-[[2-(triméthylsilyl)énethoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

20 N-[(6-(2-propényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)énethoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-fluorophényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)énethoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-[4-(trifluorométhyl)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- 5 N-[6-(4-méthylphényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-bromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(3,5-dichlorophényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

- 10 N-[6-(4-chlorophényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(4-éthylphényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 15 N-[6-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

N-[6-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5-bromo-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

- 20 N-[5-phényle-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-bromo-6-[4-(phénylethoxy)phényle]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-(2-chlorophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

5 N-[6-[3-(phénylméthoxy)phényle]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 N-[6-chloro-5-(3-furanyl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

1-bromo-2-chloro-4-(phénylméthoxy)-benzene :

N-[6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényle]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[5,6-dibromo-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

15 N-[5-(4-fluorophényle)-6-chloro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(diméthylamino)phényle]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

2-chloro-N-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-acétamide

20 N-[5,6-diphényle-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-méthylphényle)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-chloro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide:

5 N-[6-chloro-5-(4-nitrophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6-chloro-5-(4-éthylphényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 N-[6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5,6-bis 4-[(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

15 N-[5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

20 N-[5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-(6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-(5-bromo-6,7-difluoro-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl)-butanamide

N-[6-(4-cyanophényl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide :

N-[6,7-difluoro-5-phényl-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

5 5-Bromo-2-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridine

N-[6-[6-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-pyridyl-3-yl]-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(2,2-diphényl-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

10 N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthoxy]-1H-indazol-3-yl]-butanamide

N-[6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]-butanamide

6-chloro-4,5,7-trifluoro-1H-indazole-3-amine:

N-[6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-1H-indazol-3-yl]-

15 butanamide

3-amino-5-bromo-1H-indazole

3-amino-6-bromo-1H-indazole

3-amino-5-méthyl-1H-indazole

3-amino-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole

20 3-amino-5-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-4-chloro-1H-indazole

3-amino-5-nitro-1H-indazole

- 3-amino-6-(3-pyridinyl)-1H-indazole
- 3-amino-4-iodo-1H-indazole
- 3-amino-6-phenyl-1H-indazole
- 3-amino-6-bromo-5,7-dinitro-1H-indazole
- 5 3-amino-6-bromo-7-nitro-1H-indazole
- 3-amino-6-bromo-5-nitro-1H-indazole
- 3-amino-6-(furan-3-yl)-1H-indazole
- 3-amino-6-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-hydroxy-phenyl)-1H-indazole
- 10 3-amino-6-(3,5-difluorophenyl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(3-thienyl)-1H-indazole
- 3-amino-5-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]amino]-1H-indazole
- 3-amino-6-(2-phényléthyl)-1H-indazole
- 3-amino-6,7-difluoro-1H-indazole
- 15 3-amino-6-(4-méthoxyphényl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-méthylthiophényl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-trifluorométhoxyphényl)-1H-indazole
- 3-amino-(6-(1-propényl)-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-fluorophényl)-1H-indazole
- 20 3-amino-6-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-1H-indazole
- 3-amino-6-bromo-7-amino-1H-indazole
- 3-amino-6-(4-méthylphényl)-1H-indazole

- 3-amino-6-(3,5-dichlorophényl)-1H-indazole
3-amino-6-(4-chlorophényl)-1H-indazole
3-amino-6-(4-éthylphényl)-1H-indazole
3-amino-6-(4-pyridinyl)-1H-indazole
5 3-amino-5-amino-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-chloro-1H-indazole
3-amino-5-phényl-6-chloro-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
10 3-amino-6-(4-nitrophényl)-1H-indazole
3-amino-6-(2-chlorophényl)-1H-indazole
3-amino-6-[3-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-6-(3-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-pyridinyl)-1H-indazole
15 3-amino-6-chloro-5-(3-furanyl)-1H-indazole
3-amino-6-[2-chloro-4-(phénylméthoxy)-phényl]-1H-indazole
3-amino-6-(2-chloro-4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5,6-dibromo-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-fluorophényl)-1H-indazole
20 3-amino-6-(4-aminophényl)-1H-indazole
3-amino-6-[4-(diméthylamino)phényl]-1H-indazole
3-amino-6-chloro-1H-indazole
3-amino-5,6-diphényl-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-(4-méthylphényl)-1H-indazole
25 3-amino-5-phényl-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole

- 3-amino-5-phényl-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-(4-aminophényl)-6-chloro-1H-indazole
3-amino-6-chloro- 5-(4-éthylphényl)-1H-indazole
3-amino-6-chloro-5-[4-(phénylméthoxy)phényl]- 1H-indazole
5 3-amino-6-chloro-5-(4-hydroxyphényl)- 1H-indazole
3-amino-5,6-bis[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5,6-bis(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-(3-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-(3-furanyl)-6-([4-hydroxyphényl]-1H-indazole
10 3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-(4-éthylphényl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
3-amino-5-(3-pyridinyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-(2-furanyl)-6-[4-(phénylméthoxy)phényl]-1H-indazole
15 3-amino-5-(2-furanyl)-6-(4-hydroxyphényl)-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6-chloro-7-nitro-1H-indazole
3-amino-5-bromo-6,7-difluoro-1H-indazole
3-amino-6-(4-cyanophényl)-1H-indazole
3-amino-6,7-difluoro-5-nitro-1H-indazole
20 3-amino-6,7-difluoro-5-phényl-1H-indazole
3-amino-6-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-1H-indazole
3-amino-6-(3,4-dihydroxy-phényl)-1H-indazole
3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-[2-(phényléthyl)amino]-1H-indazole
3-amino-7-fluoro-5-nitro-6-morpholino-1H-indazole
25 3-amino-7-fluoro-5-amino-6-morpholino-1H-indazole

3-amino-5-bromo-7-fluoro -6-morpholino-1H-indazole

3-amino-7-fluoro-6-(trifluorométhyl)-1H-indazole

3-amino-6-bromo-4,5,7-trifluoro-1H-indazole

3-amino-6-(6-amino-pyridin-3-yl)-1H-indazole